

Dr Bouchra Hallab*, Pr Omar Battas*, Pr Meriem El Yazaji**

* Centre d'étude doctorales, Laboratoire de neuroscience et santé mentale, Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca, Maroc. Courriel : bouchrahallab@hotmail.com

** Centre d'addictologie de Casablanca, CHU Ibn Rochd de Casablanca, Maroc

Reçu octobre 2018, accepté mars 2019

Impact neurocognitif du traitement d'entretien à la méthadone : favorable ou délétère ?

Revue de littérature

Résumé

Introduction : une consommation chronique d'opiacés est responsable de déficits neurocognitifs, comme démontrés dans de nombreuses études. Néanmoins, l'impact neurocognitif du traitement à la méthadone (opioïde de synthèse) n'a pas reçu suffisamment d'attention. **Objectifs :** réaliser une revue de littérature permettant de mettre à jour et de résumer les connaissances scientifiques évaluant l'impact du traitement d'entretien à la méthadone (TEM) sur les fonctions neurocognitives. **Méthodologie et résultats :** la recherche a intéressé toutes les langues en utilisant la base de données PubMed. Au total, 16 études pertinentes ont été sélectionnées. La dernière mise à jour de la recherche a été réalisée le 30 juillet 2018. Plusieurs études ont permis de confirmer une altération des performances neurocognitives chez les patients sous TEM par rapport aux sujets contrôles (non-usagers) (Darke et al. 2000, Specka et al. 2002, Mintzer et al. 2002, Mazhari et al. 2015). L'abstinence est associée à une meilleure performance neurocognitive chez les sujets abstinents par rapport aux sujets sous TEM dans certaines études (Davis et al. 2002, Mintzer et al. 2005, Verdejo et al. 2005) et est insignifiante dans d'autres études (Prosser et al. 2006, Wang et al. 2011, Wang et al. 2014). La controverse continue au long court et de nouvelles recherches explorent la possibilité d'une amélioration des performances neurocognitives sous méthadone au long court. Toutefois, toutes les études se rejoignent quant à la nécessité de faire preuve de prudence lors de l'interprétation des résultats en raison des limites méthodologiques. **Conclusion :** ainsi, la littérature est limitée et les résultats restent controversés. Les efforts déployés pour relever les défis méthodologiques permettront de réaliser des études futures plus pertinentes.

Mots-clés

Méthadone – Traitement d'entretien à la méthadone – Cognition – Mémoire – Attention.

Summary

Neurocognitive impact of methadone maintenance therapy: helpful or harmful? Literature review

Introduction: as demonstrated in many studies, chronic consumption of opioids leads to neurocognitive deficits. However, the neurocognitive impact of methadone therapy (a synthetic opioid) has not received sufficient attention. **Objectives:** to perform a review of the literature updating and summarizing scientific knowledge evaluating the impact of methadone maintenance therapy (MMT) on neurocognitive functions. **Methodology and results:** the search included all languages present in Pubmed. Overall, 16 pertinent studies were selected. The last update took place July 30, 2018. Some studies enabled us to confirm the existence of altered neurocognitive performances in patients treated by MMT vs controls (non-users) (Darke et al. 2000, Specka et al. 2002, Mintzer et al. 2002, Mazhari et al. 2015). Abstinence was associated with a better neurocognitive performance in abstinent vs MMT patients in certain studies (Davis et al. 2002, Mintzer et al. 2005, Verdejo et al. 2005) but was not significant in others (Prosser et al. 2006, Wang et al. 2011, Wang et al. 2014). Controversy remains and new research is exploring the possibilities of improved neurocognitive performances under long term methadone therapy. Nevertheless, all studies agree that we must exercise caution when interpreting these results due to methodological limits. **Conclusion:** the literature has limited value and the results remain subject to debate. Future efforts to face methodological challenges would enable more pertinent studies to be performed.

Key words

Methadone – Methadone maintenance treatment – Cognition – Memory – Attention.

Une consommation chronique d'opiacés est responsable d'effets délétères sur le fonctionnement intellectuel et neurocognitif, comme démontrés dans plusieurs études (1-3).

La méthadone est un opioïde de synthèse dont les effets pharmacodynamiques sont dus à sa capacité de liaison aux mêmes récepteurs μ des opiacés ; cependant, la méthadone a un début d'action plus lent et une plus longue durée d'action (4-6). Le traitement d'entretien à la méthadone (TEM) existe depuis plus de 30 ans et est actuellement le traitement pharmacologique de la dépendance aux opiacés le plus couramment utilisé et approuvé (7). Il s'agit d'un traitement sûr, efficace contre les symptômes de sevrage et capable de soulager les effets euphorisants liés à la consommation d'héroïne (8). Néanmoins, l'impact de la consommation de méthadone sur les fonctions neurocognitives n'a pas reçu suffisamment d'attention (9).

L'objectif de cette étude est de réaliser une revue de littérature permettant de suivre, de résumer les connaissances scientifiques et de fournir une discussion critique évaluant l'impact du TEM sur les fonctions neurocognitives. Et dans cet objectif, nous avons :

- premièrement, évaluer les hypothèses à partir des études sélectionnées ;
- puis comparé les points forts et les limites méthodologiques de chaque étude ;
- et finalement, essayé de tirer des conclusions dans le but de relever les défis méthodologiques des études futures.

Méthode

Critères de sélection des études

Notre étude a été effectuée en interrogeant la base de données bibliographiques PubMed. La recherche a intéressé toutes les langues et l'année 1975 a été choisie comme point de départ, le nombre d'études publiées s'étant substantiellement accru par la suite. Notre dernière mise à jour a été réalisée le 30 juillet 2018.

Compte tenu de la complexité du sujet et de la variété des facteurs potentiels de déficience cognitive, les études incluant les autres traitements de substitution aux opiacés (TSO), dont la buprénorphine et autres, n'ont pas été prises en considération. Ainsi que les études

intéressant d'autres fonctions physiologiques, telles que la fréquence cardiaque, la douleur ou le sommeil.

Nous avons utilisé les termes de recherche suivants : "méthadone", "dépendance aux opiacés", "traitement de substitution", combinés aux termes de recherche intéressant la cognition, dont l'"attention", la "mémoire", les "fonctions exécutives".

À la fin, 16 études pertinentes ont été sélectionnées sur 21 études.

L'extraction de données et l'analyse

Les études ont été réparties en trois types :

- Des études transversales avec deux groupes de comparaison : sujets sous TEM versus sujets contrôles (non-usagers).
- Des études transversales avec trois groupes de comparaison : sujets sous TEM versus abstinent prolongés (AP) ex-usagers et sujets contrôles (non-usagers).
- Des études longitudinales : sujets sous TEM à court et à long termes.

Nous avons rapporté pour chaque étude : l'année de publication, le nombre de patients pour chaque groupe, ainsi que les fonctions cognitives étudiées. Nous avons comparé les résultats et enfin avons tenu à rapporter les limites méthodologiques de chaque étude pour une meilleure discussion des résultats.

Résultats

Études transversales : sujets sous TEM versus sujets contrôles (non-usagers)

Les performances neurocognitives des sujets sous méthadone sont inférieures à celles des sujets contrôles (non-usagers) comme démontré dans de nombreuses études (9-12). Ainsi, dans l'étude de Darke et al. (10), à l'exception de l'intelligence, le groupe sous méthadone ($n = 30$) a obtenu des résultats significativement plus faibles ($p < 0,001$) que le groupe contrôle ($n = 30$) sur toutes les autres mesures neurocognitives.

Un déficit de l'attention et de l'orientation visuelle, dans l'étude de Specka et al. (11), a été observé dans le groupe sous méthadone ($n = 54$) par rapport aux sujets contrôles. Tout comme un déficit de la mémoire de tra-

vail, de l'attention sélective, de la prise de décision et de la vitesse psychomotrice dans l'étude de Mintzer et al. (12), et une moins bonne performance dans l'ensemble des fonctions cognitives dans l'étude de Mazhari et al. (9) dans le groupe sous TEM (n = 35) par rapport au groupe contrôle (n = 35), à l'exception de la vitesse de traitement de l'information et de la mémoire de travail.

Dans l'étude d'Elkana et al. (13), les sujets sous TEM avec une consommation continue de substances et/ou schizophrénie avaient des performances cognitives plus faibles concernant l'attention, la mémoire et les habiletés motrices.

Études transversales : sujets sous TEM versus les sujets abstinentes (ex-usagers) et les contrôles (non-usagers)

L'abstinence est associée à une meilleure performance neurocognitive chez les sujets abstinentes (ex-usagers) par rapport aux sujets sous TEM dans certaines études (14-16) et est insignifiante dans d'autres études (3, 17, 18).

Le groupe des abstinentes prolongés (AP, n = 16) dans l'étude de Davis et al. (14) a été plus performant que le groupe sous TEM (n = 14). Cependant et contrairement aux résultats précédents, les patients sous méthadone ne différaient des contrôles (non-usagers) que sur une seule des 12 mesures neurocognitives (la fluence verbale). Pareillement, la performance des abstinentes (n = 20) dans l'étude de Mintzer et al. (15) a été significativement meilleure que celle du groupe sous méthadone (n = 18), qu'il s'agisse de la flexibilité conceptuelle ou de la mémoire de reconnaissance, mais nettement moins bonne que celle du groupe contrôle (n = 21). Tout comme le groupe sous méthadone (n = 18) dans l'étude de Verdejo et al. (16) qui a rapporté un déficit de l'attention visuo-spatiale, de la flexibilité cognitive, et moins de précision concernant les tests de la mémoire de travail et de raisonnement analogique par rapport au groupe des abstinentes (n = 23).

Dans l'étude de Prosser et al. (3), les deux groupes de patients sous méthadone (n = 29) et les abstinentes (n = 27) ont présenté une altération de l'intelligence verbale, de la perception visuelle, de la mémoire, de l'attention, ainsi que dans l'inhibition de la réponse par rapport aux contrôles (n = 29). Mais contrairement aux précédentes études, les différences entre les abstinentes et les sujets sous méthadone étaient minimes. Aussi, on a observé

dans l'étude d'imagerie en tenseur de diffusion (ITD) de Wang et al. (17) chez les patients sous TEM (n = 13) une altération significative de l'intégrité de la substance blanche dans le splenium gauche et le genou du corps calleux par rapport aux sujets contrôles (n = 15). Il n'y avait pas de différence significative entre les sujets sous méthadone et les abstinentes prolongés AP (ex-usagers, n = 11), sauf que les sujets sous TEM ont présenté une déficience plus importante et bilatérale de l'intégrité du splenium du corps calleux.

Dans l'étude de Wang et al. (18), et en dehors d'un déficit dans le traitement de l'information chez les patients sous TEM (n = 32), les deux groupes de patients, sous TEM (n = 32) et les témoins contrôles (non-usagers, n = 25), ont rapporté des performances cognitives supérieures à celles des sujets dépendants des opioïdes (n = 17) qui avaient un déficit de contrôle des impulsions et des fonctions exécutives.

Études longitudinales

La controverse continue au long cours. Alors que certaines études soutiennent l'hypothèse selon laquelle certaines récupérations peuvent se produire au long cours (19-21), d'autres études appuient le maintien des déficits (22-24).

Ainsi, Gruber et al. (19) ont rapporté une amélioration significative de la mémoire, des capacités visuo-spatiales, de la vitesse psychomotrice et de l'apprentissage verbal chez 17 sujets sous traitement à la méthadone deux mois après le début du traitement.

Aussi, une amélioration des fonctions exécutives et de la visuo-construction a été rapportée chez 77 patients sous méthadone à long terme (six mois et plus, n = 42) dans l'étude de Soyka et al. (20) par rapport au groupe sous méthadone à court terme (30 jours en moyenne, n = 35). Il n'y avait pas de changement concernant la mémoire, l'attention et l'apprentissage.

Une moins bonne performance cognitive a été rapportée chez les patients sous TEM (n = 22) par rapport aux sujets contrôles (non-usagers, n = 14) dans l'étude de Bracken et al. (21). Mais à long terme (six mois), la performance des participants sous méthadone s'est rapprochée statistiquement de celle des sujets contrôles. Ces résultats rejoignent aussi ceux des études antérieures (19, 20).

Tableau I : Résumé des résultats des études transversales

Auteurs	Groupes de l'étude	Méthode utilisée	Résultats	Limites
Darke et al. 2000 (10)	30 TEM 30 contrôles	BTC	Le groupe sous TEM a obtenu des résultats significativement plus faibles que le groupe contrôle sur toutes les mesures, mis à part le QI.	Tests de dépistage urinaires non faits. Prévalence élevée de traumatismes crâniens.
Specka et al. 2000 (11)	54 TEM 54 contrôles	BTC	Performances significativement plus faibles dans le groupe sous TEM concernant les tests d'attention et de l'orientation visuelle.	Participants avec des tests de dépistage urinaires positifs non exclus.
Mintzer et al. 2002 (12)	18 TEM 21 contrôles	BTC	Les patients sous TEM ont obtenu des résultats significativement plus faibles que les sujets contrôles sur la vitesse psychomotrice, la mémoire de travail, l'attention sélective et la prise de décision.	Usage de drogues non pris en considération.
Davis et al. 2002 (14)	14 TEM 16 AP 14 contrôles	BTC	Le groupe sous TEM a obtenu des résultats significativement moins bons que ceux des AP. Le groupe des AP ne diffère pas du groupe contrôle.	Usage d'alcool et d'autres drogues, ainsi que sévérité de l'abus non évalués. Durée de l'abstinence : six semaines.
Mintzer et al. 2005 (15)	18 TEM 20 AP 21 contrôles	BTC	Performance des abstinents significativement meilleure que celle du groupe sous TEM seulement sur la mesure de la flexibilité conceptuelle et la mémoire de reconnaissance, et nettement moins bonne que celle du groupe contrôle sur les délais d'exécution.	Taille limitée de l'échantillon. Participants avec des tests de dépistage urinaires positifs non exclus.
Verdejo et al. 2005 (16)	18 TEM 23 AP	BTC	Performance significativement plus faible dans le groupe TEM sur la vitesse de traitement, l'attention visuo-spatiale et les tests de flexibilité cognitive. Moins de précision dans la mémoire de travail et les tests de raisonnement analogique.	Taille limitée de l'échantillon. Absence d'un groupe contrôle. Durée de l'abstinence : 15 jours.
Prosser et al. 2006 (3)	29 TEM 27 AP 29 contrôles	BTC	Les groupes sous TEM et AP présentent une altération significative de l'intelligence verbale, la perception visuelle et la mémoire, et l'attention divisée avec l'inhibition de la réponse par rapport aux contrôles. Les différences entre les AP et les TEM étaient minimes.	Taille limitée de l'échantillon. Certaines différences démographiques entre les patients sous TEM et les AP. Choix d'effectuer une étude transversale. Tabagisme.
Wang et al. 2011 (17)	13 TEM 11 AP 15 contrôles	ITD	Les patients sous TEM avaient une altération significative de la structure de la substance blanche dans le splenium gauche et genou du corps calleux par rapport aux sujets contrôles. Les différences entre les sujets sous TEM et les AP étaient insignifiantes.	
Wang et al. 2014 (18)	32 TEM 17 DO 25 contrôles	BTC	Déficit dans le traitement de l'information chez les patients sous TEM. Performances cognitives supérieures à celles des DO.	Taille limitée de l'échantillon. Certains résultats non significatifs.
Mazhari et al. 2015 (9)	35 TEM 35 contrôles	BTC	Le groupe sous TEM a présenté des résultats significativement inférieurs à ceux des sujets contrôles dans la fluidité verbale, la fonction exécutive et la mémoire verbale. Ils ne différaient pas par rapport à la mémoire de travail.	Taille limitée de l'échantillon. Différences démographiques. Utilisation de la méthode d'évaluation cognitive papier-crayon.
Elkana et al. 2017 (13)	65 TEM	BTC	Les patients sous TEM avec une consommation de substances et/ou schizophrénie avaient des performances cognitives plus faibles dans les domaines de l'attention, de la mémoire et du moteur.	Patients non stabilisés ou avec une comorbidité psychiatrique. Patients avec des tests d'urine positifs 48 heures avant l'étude. Patients séropositifs pour le VIH.

AP : sujets en abstinence prolongée (ex-usagers) ; BTC : batterie de tests cognitifs ; QI : quotient intellectuel ; DO : sujets dépendants des opiacés ; ITD : imagerie en tenseur de diffusion ; TEM : traitement d'entretien à la méthadone.

Tableau II : Résumé des résultats des études longitudinales

Auteurs	Étude longitudinale	Groupes de l'étude	Méthode utilisée	Résultats	Limites
Gruber et al. 2006 (19)	Début et après 2 mois de TEM	17 AP	BTC	Améliorations significatives par rapport au départ sur les tests d'apprentissage verbal, la mémoire de travail, la mémoire visuo-spatiale et la vitesse psychomotrice.	Pourcentage élevé de tests d'urine positifs.
Soyka et al. 2010 (20)	Court terme : 30 jours Long terme : 6 mois	77 TEM 35 court terme 42 long terme	BTC	Performance légèrement meilleure du groupe à long terme dans les fonctions exécutives et visuo-construction. Il n'y avait pas de différence entre les groupes dans les fonctions de l'attention, de l'apprentissage et la mémoire.	Biais de la formation. Randomisation des patients. Pas de contrôle de la consommation de cannabis.
Bracken et al. 2012 (21)	Court terme : moins de 12 mois Long terme : au moins 12 mois Faibles doses : moins de 80 mg Fortes doses : au moins 80 mg	22 TEM (8 court terme) 14 long terme) (9 faibles doses) 13 fortes doses) 14 contrôles	BTC	Les sujets sous TEM présentent une moins bonne performance sur les tâches de la vitesse psychomotrice et l'attention sélective/impulsivité. Avec un traitement au long court, la performance semble revenir vers les mêmes niveaux que les sujets contrôles.	Les participants ont continué à consommer les drogues. Taille limitée de l'échantillon.
Liao et al. 2014 (22)	6 mois	65 TEM 264 AP 64 contrôles	BTC	Performances des patients sous TEM comparables aux sujets contrôles, mais meilleures que celles des AP concernant les fonctions exécutives. L'abstinence prolongée (6 mois) ne semble pas améliorer les déficits de contrôle cognitif.	Différence de genre non pris en considération : uniquement des individus VIH négatifs. L'étude ne comprenait que des hommes. Absence de groupes de comparaison.
Peles et al. 2015 (23)	10 ans et plus	55 TEM 99 AP		Scores de perception de la qualité du sommeil et performances neurocognitives chez les sujets sous TEM plus pauvres que les individus sans médication.	Difficultés à réaliser une surveillance permanence (analyses d'urine) et suivi (cliniquement) depuis de nombreuses années (10 ans).
Li et al. 2016 (24)	Scan 1 (début) Scan 2 (1 an)	33 TEM	ITD	La méthadone a des effets néfastes sur l'intégrité de la substance blanche.	Différence de genre non pris en considération : uniquement 3 femmes. Absence de groupes de comparaison. Utilisation de la version de FMRIB Software Library (FSL) assez ancienne.

AP : sujets en abstinence prolongée (ex-usagers) ; BTC : batterie de tests cognitifs ; QI : quotient intellectuel ; DO : sujets dépendants des opiacés ; ITD : imagerie en tenseur de diffusion ; TEM : traitement d'entretien à la méthadone.

Dans l'étude de Liao et al. (22), les fonctions exécutives des patients sous méthadone (n = 65) et des sujets contrôles (non-usagers, n = 64) sont meilleures que celles du groupe des abstinentes prolongés AP (ex-usagers, n = 264) concernant les fonctions exécutives. Cependant et contrairement aux études précédentes, l'abstinence prolongée (six mois) ne semble pas améliorer les déficits de contrôle cognitif. Tout comme les résultats de l'étude de Peles et al. (23), où les performances neurocognitives des sujets ayant reçu un TEM (n = 55, pendant dix ans ou plus) sont demeurées plus

pauvres que celles des individus sans médication (n = 99, pendant dix ans ou plus).

Les patients sous méthadone (n = 33) dans l'étude de Li et al. (24) ont bénéficié d'une ITD deux fois : au début de l'étude (scan 1) et puis un an après (scan 2). Ils ont démontré qu'une utilisation chronique de méthadone porte atteinte à l'intégrité de la substance blanche.

Le tableau I présente un résumé des études transversales descriptives et le tableau II un résumé des études longitudinales sélectionnées.

Discussion

Consommation chronique d'opioïdes et cerveau

Une méta-analyse de 20 études (25) ayant comparé des sujets consommateurs chroniques d'opioïdes (héroïne, buprénorphine et méthadone) à des sujets contrôles (non-usagers) a permis de confirmer qu'une utilisation chronique d'opioïdes est responsable de plusieurs déficits neurocognitifs dont la mémoire, l'impulsivité et la flexibilité cognitive.

De ce fait, au long cours, les opiacés induisent des changements progressifs dans certaines régions du système nerveux central. Ces régions sont reliées à la récompense, à la mémoire, à l'apprentissage, au contrôle cognitif et à la motivation (26, 27) et incluent le noyau accumbens, le pallidum ventral (récompense), l'amygdale et l'hippocampe (mémoire et apprentissage), le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antéro-dorsal (contrôle cognitif), et le cortex orbito-frontal (motivation) (26-28).

Pareillement, une étude d'imagerie par IRMf de repos a analysé les réseaux neuronaux chez des sujets consommateurs chroniques d'héroïne et a conclu à une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le noyau accumbens, le cortex cingulaire antérieur et le cortex fronto-orbitaire, ainsi qu'entre l'amygdale et le cortex orbito-frontal (29). On a observé également une perturbation des circuits cérébro-cérébelleux reliés à la mémoire de travail (30).

Sur le plan cellulaire, il a été démontré que lors d'une exposition chronique aux opiacés, l'activation des deux voies principales de l'apoptose (la voie extrinsèque des récepteurs de mort et la voie mitochondriale ou voie intrinsèque) conduit à la mort cellulaire (31, 32) et est responsable de ce fait d'une atrophie dendritique, de la perturbation de la neurogénèse et d'une neurodégénérescence (28, 33, 34). Les opioïdes sont responsables également de lésions anoxo-ischémiques, y compris une atrophie cérébrale, une démyélinisation, des anomalies de la perfusion sanguine cérébrale et une diminution de la densité neuronale (35, 36).

La méthadone est un agent opioïde de synthèse à action prolongée qui présente les mêmes effets neurotoxiques (17, 37).

Discussion des résultats et limites méthodologiques

Toutes les études se rejoignent quant à la nécessité de faire preuve de prudence lors de l'interprétation des résultats en raison des limites méthodologiques associées (6).

Ainsi, le nombre de fonctions cognitives altérées dans l'étude Darke et al. (10) est important. Toutefois, selon les auteurs, les résultats de l'étude sont limités pour les raisons suivantes : l'utilisation continue d'autres médicaments, dont les benzodiazépines, les antécédents d'alcoolisme, de polytoxicomanie ou d'intoxication aiguë (38) bien connus quant à leurs effets délétères sur les performances neurocognitives, ainsi qu'une prévalence élevée d'antécédents de traumatisme crânien dans le groupe sous méthadone (39, 40).

Les résultats de l'étude de Specka et al. (11) rejoignent ceux de l'étude de Darke et al. (10). Néanmoins, il convient de noter que pareillement à l'étude Darke et al. (10), les participants avec des tests d'urine positifs n'ont pas été exclus (11).

La durée de l'abstinence est un paramètre important, mais souvent non suffisamment pris en considération. Ainsi, l'étude de Davis et al. (14) a inclus des sujets abstinents pendant seulement six semaines, et Verdejo et al. (16) ont inclus des sujets abstinents pendant 15 jours uniquement. Mintzer et al. (15) ont recruté des sujets avec des tests de dépistage urinaires réguliers et pourtant les sujets positifs à la cocaïne ou à l'héroïne n'ont pas été exclus de l'étude.

L'étude de Prosser et al. (3) n'a retrouvé aucune corrélation significative entre la durée ou l'intensité de la consommation d'opiacés et la sévérité des déficits cognitifs observés. Ce résultat est considéré comme imprévu. Néanmoins, il convient de noter que la taille limitée de l'échantillon, certaines différences démographiques entre les patients sous TEM et les sujets en abstinence prolongée et enfin le choix d'effectuer une étude transversale plutôt qu'une étude longitudinale en limitent les résultats (41, 42). Aussi, des rapports récents de la littérature ont identifié le tabagisme comme étant un facteur de déficience neurocognitive (43-45) et selon les auteurs, l'usage de cigarettes dans les différents groupes n'a pas été contrôlé. Pareillement, l'étude de Bracken et al. (21) s'avère limitée par l'usage de drogue et le faible nombre de participants.

Les résultats de l'étude de Wang et al. (18) sont en accord avec les autres études qui n'ont également retrouvé aucune différence significative entre les patients sous méthadone et les sujets contrôles (non-usagers) (46, 47). Néanmoins, certaines limites de l'étude de Wang et al. (18) méritent tout de même d'être précisées, dont la taille relativement faible de l'échantillon et l'absence de différences significatives dans certains résultats

La cohorte de l'étude de Liao et al. (22) comprenait uniquement des individus de sexe masculin ou avec des tests VIH négatifs. Ces résultats ne peuvent donc être généralisés. Tout comme l'absence de groupes de comparaison et l'utilisation de la version de FMRIB Software Library (FSL) assez ancienne, selon Li et al. dans leur étude (24). Des recherches antérieures ont rapporté l'existence de variations liées au sexe dans la réponse aux opiacés (48). Elles ont démontré la présence d'un dimorphisme sexuel dans les oligodendrocytes et dans la substance blanche des rongeurs (49). Ces différences de genre n'ont pas été prises en considération dans les études de Li et al. (24) et Liao et al. (22) : seulement trois patientes femmes sous TEM dans l'étude de Li et al. (24) et une absence totale dans l'étude de Liao et al. (22).

De même, il est intéressant de rapporter que dans l'étude de Peles et al. (23) presque tous les individus (ex-usagers) en abstinence étaient inscrits dans des programmes de Narcotiques anonymes (NA). Aussi, selon les auteurs, les inexactitudes ne peuvent être exclues vu la difficulté d'effectuer un suivi régulier et une surveillance permanente de l'usage de drogue pendant les longues années d'abstinence déclarées.

Le groupe sous TEM de l'étude de Mazhari et al. (9) était très différent de celui de l'étude d'Elkana et al. (13). Par exemple, les participants étaient plus jeunes (moyenne de 35 ans dans l'étude de Mazhari et al. par rapport à 50 ans dans l'étude d'Elkana et al.) et avaient été sous TEM pendant une durée moins longue (environ 4,5 ans dans l'étude de Mazhari et al. comparativement à $8,3 \pm 6,5$ ans dans l'étude d'Elkana et al.). La différence la plus importante était la dose de méthadone qui était très faible (15 mg/jour dans l'étude de Mazhari et al. comparativement à 120 ± 40 mg/jour dans l'étude d'Elkana et al.). Aussi, Mazhari et al. (9) ont exclu les patients non stabilisés, les patients avec un test d'urine positif 48 heures avant l'étude, les patients avec une comorbidité psychiatrique ou autre et les patients qui étaient séropositifs pour le VIH contrairement à

l'étude d'Elkana et al. (13). Enfin, ils ont utilisé exclusivement l'évaluation cognitive papier-crayon qui est moins objective et moins précise que la batterie cognitive informatisée utilisée dans l'étude d'Elkana et al. (13).

Conclusions

Ainsi, la question de savoir si le traitement à la méthadone est associé à une amélioration des fonctions cognitives n'est pas encore résolue. L'hypothèse d'une amélioration des fonctions cognitives au long cours est toujours d'actualité et ouvre une nouvelle aire au champ de l'addictologie.

Cependant, les résultats semblent très divergents et nécessitent pour des études futures plus pertinentes :

- Des échantillons plus importants, ainsi que des groupes témoins pour de meilleurs résultats.
- Une randomisation des patients et une présélection rigoureuse des participants (une meilleure adhésion thérapeutique et des contrôles réguliers des urines, notamment des benzodiazépines et de toute substance ayant un impact sur les fonctions cognitives).
- Une formation en tests neurocognitifs, qui s'avère tout aussi importante pour des résultats plus pertinents.

Des études avec des tests neurocognitifs à différents moments (au début, à court terme et à long terme) peuvent également fournir des informations plus concrètes. ■

Liens d'intérêt. – Les auteurs déclarent l'absence de tout lien d'intérêt.

B. Hallab, O. Battas, M. El Yazaji
Impact neurocognitif du traitement d'entretien à la méthadone : favorable ou délétère ? Revue de littérature
Alcoologie et Addictologie. 2019 ; 41 (2) : 91-98

Références bibliographiques

- 1 - Miller L. Neuropsychological assessment of substance abusers: review and recommendations. *J Subst Abuse*. 1985 ; 2 : 5-17.
- 2 - Miller L. Predicting relapse and recovery in alcoholism and addiction: neuropsychology, personality, and cognitive style. *J Subst Abuse Treat*. 1991 ; 8 : 277-291.
- 3 - Prosser J, Cohen LJ, Steinfeld M, et al. Neuropsychological functioning in opiate-dependent subjects receiving and following

- methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2006 ; 84 : 240-247.
- 4 - Garrido MJ, Trocóniz IF. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 1999 ; 42 (2) : 61-6.
- 5 - Gruber SA, Silveri MM, Yurgelun-Todd DA. Neuropsychological consequences of opiate use. *Neuropsychol Rev.* 2007 ; 17 (3) : 299-315.
- 6 - Wang GY, Wouldes TA, Russell BR. Methadone maintenance treatment and cognitive function: a systematic review. *Curr Drug Abuse Rev.* 2013 ; 6 (3) : 220-30.
- 7 - Bobes García J, Bobes Bascarán MT. [Long term effectiveness of methadone maintenance treatments in persons with addiction to opiates]. *Adicciones.* 2012 ; 24 : 179-83.
- 8 - Committee for Methadone Program Administrators. Regarding methadone treatment: a review. New York, NY : COMPA ; 1997.
- 9 - Mazhari S, Keshvari Z, Sabahi A, Mottaghian S. Assessment of cognitive functions in methadone maintenance patients. *Addict Health.* 2015 ; 7 (3-4) : 109-16.
- 10 - Darke S, Sims J, McDonald S, Wickes W. Cognitive impairment among methadone maintenance patients. *Addiction.* 2000 ; 95 (5) : 687-95.
- 11 - Specka M, Finkbeiner T, Lodemann E, et al. Cognitive-motor performance of methadone-maintained patients. *Eur Addict Res.* 2000 ; 6 : 8-19.
- 12 - Mintzer MZ, Stitzer ML. Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend.* 2002 ; 67 (1) : 41-51.
- 13 - Elkana O, Adelson M, Doniger GM, Sason A, Peles E. Cognitive function is largely intact in methadone maintenance treatment patients. *World J Biol Psychiatry.* 2019 ; 20 (3) : 219-29. Epub 2017 Jul 5. doi : 10.1080/15622975.2017.1342047.
- 14 - Davis PE, Liddiard H, McMillan TM. Neuropsychological deficits and opiate abuse. *Drug Alcohol Depend.* 2002 ; 67 (1) : 105-8.
- 15 - Mintzer MZ, Copersino ML, Stitzer ML. Opioid abuse and cognitive performance. *Drug Alcohol Depend.* 2005 ; 78 : 225-30.
- 16 - Verdejo A, Toribio I, Orozco C, Puente KL, Pérez-García M. Neuropsychological functioning in methadone maintenance patients versus abstinent heroin abusers. *Drug Alcohol Depend.* 2005 ; 78 (3) : 283-8.
- 17 - Wang Y, Wei Li, Li Q, Yang W, Zhu J, Wang W. White matter impairment in heroin addicts undergoing methadone maintenance treatment and prolonged abstinence: a preliminary DTI study. *Neuroscience Letters.* 2011 ; 494 : 49-53. doi : 10.1016/j.neulet.2011.02.053.
- 18 - Wang GY, Wouldes TA, Kydd R, Jensen M, Russell BR. Neuropsychological performance of methadone-maintained opiate users. *J Psychopharmacol.* 2014 ; 28 (8) : 789-99.
- 19 - Gruber SA, Tzilos GK, Silveri MM, et al. Methadone maintenance improves cognitive performance after two months of treatment. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2006 ; 14 : 157-64.
- 20 - Soyka M, Zinnig C, Koller G, et al. Cognitive function in short- and long-term substitution treatment: are there differences? *World J Biol Psychiatry.* 2010 ; 11 (2) : 400-8.
- 21 - Bracken B, Trksak GH, Lukas SE. Response inhibition and psychomotor speed during methadone maintenance: impact of treatment duration, dose, and sleep deprivation. *Drug Alcohol Depend.* 2012 ; 125 (1-2) : 132-9.
- 22 - Liao DL, Huang CY, Hu S, Fang SC, Wu CS, Chen WT, et al. Cognitive control in opioid dependence and methadone maintenance treatment. *PLoS One.* 2014 ; 9 (4) : e94589.
- 23 - Peles E, Sason A, Tene O, Domany Y, Schreiber S, Adelson M. Ten years of abstinence in former opiate addicts: medication-free non-patients compared to methadone maintenance patients. *J Addict Dis.* 2015 ; 34 : 284-95. doi : 10.1080/10550887.2015.1074502.
- 24 - Li W, Li Q, Wang Y, Zhu J, Ye J, Yan X, et al. Methadone-induced damage to white matter integrity in methadone maintenance patients: a longitudinal self-control DTI study. *Sci Rep.* 2016 ; 6 : 19662. doi : 10.1038/srep19662.
- 25 - Baldacchino A, Balfour DJK, Passetti F, et al. Neuropsychological consequences of chronic opioid use: a quantitative review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012 ; 36 : 2056-68.
- 26 - Bauer LO. CNS recovery from cocaine, cocaine and alcohol, or opioid dependence: a P300 study. *Clinical Neurophysiology.* 2001 ; 112 (8) : 1508-15.
- 27 - Koob G. Addiction counseling review. In : Koob G, Moal ML, editors. *Neurobiology of addiction.* New York : Academic Press ; 2004.
- 28 - Liu B, Du L, Kong LY, Hudson PM, Wilson BC, Chang RC, et al. Reduction by naloxone of lipopolysaccharide-induced neurotoxicity in mouse cortical neuron-glia co-cultures. *Neuroscience.* 2000 ; 97 (4) : 749-56.
- 29 - Ma N, Liu Y, Li N, Wang CX, Zhang H, Jiang XF, et al. Addiction related alteration in resting-state brain connectivity. *NeuroImage.* 2010 ; 49 (1) : 738-44.
- 30 - Marvel C, Faulkner M, Strain E, Mintzer M, Desmond J. An fMRI investigation of cerebellar function during verbal working memory in methadone maintenance patients. *Cerebellum.* 2012 ; 11 (1) : 300-10.
- 31 - Boronat MA, Garcia-Fuster MJ, Garcia-Sevilla JA. Chronic morphine induces up-regulation of the pro-apoptotic Fas receptor and down-regulation of the anti-apoptotic Bcl-2 oncoprotein in rat brain. *Br J Pharmacol.* 2001 ; 134 : 1263-70.
- 32 - Hu S, Sheng WS, Lokensgard JR, Peterson PK. Morphine induces apoptosis of human microglia and neurons. *Neuropharmacology.* 2002 ; 42 : 829-36.
- 33 - Eisch AJ, Barrot CA, Schad DW, Self EJ, Nestler EJ. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci.* 2000 ; 97 : 7579-84.
- 34 - Robinson TE, Kolb B. Morphine alters the structure of neurons in the nucleus accumbens and neocortex of rats. *Synapse.* 1999 ; 33 : 160-2.
- 35 - Pearson J, Baden MB, Richter WR. Neuronal depletion in the globus pallidus of heroin addicts. *Drug Alcohol Depend.* 1976 ; 1 : 349-56.
- 36 - Rose JS, Branchey M, Buydens-Branchey L, et al. Cerebral perfusion in early and late opiate withdrawal: a technetium-99m-HMPAO SPECT study. *Psychiatry Res.* 1996 ; 67 : 39-47.
- 37 - Tramullas M, Martínez-Cue C, Hurlé MA. Chronic methadone treatment and repeated withdrawal impair cognition and increase the expression of apoptosis-related proteins in mouse brain. *Psychopharmacology (Berl).* 2007 ; 193 : 107-20.
- 38 - Verdejo-García A, Lopez-Torreclillas F, Gimenez CO, Perez-Garcia M. Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of cannabis, stimulant, and opioid abuse. *Neuropsychol Rev.* 2004 ; 14 (1) : 1-41.
- 39 - Curran HV. Benzodiazepines, memory and mood: a review. *Psychopharmacol.* 1991 ; 105 : 1-8.
- 40 - Curran HV. Psychopharmacological approaches to human memory. In : Gazzaniga MS, editor. *The cognitive neurosciences.* 2nd edition. Boston : MIT Press ; 2000. p. 797-804.
- 41 - Cushman P. Ten years of methadone maintenance treatment: some observations. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1977 ; 4 : 543-53.
- 42 - Fischer B, Relm J, Kim G. Eyes wide shut? A conceptual and empirical critique of methadone maintenance treatment. *Eur Addict Res.* 2005 ; 11 : 1-9.
- 43 - Ascioğlu M, Dolu N, Golgeli A, Suer C, Ozesmi C. Effects of cigarette smoking on cognitive processing. *Int J Neurosci.* 2004 ; 114 : 381-90.
- 44 - Hill RD, Nilsson LG, Nyberg L, Backman L. Cigarette smoking and cognitive performance in healthy Swedish adults. *Age Aging.* 2003 ; 32 : 548-50.
- 45 - Richards M, Jarvis MJ, Thompson N, et al. Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: evidence from a prospective birth cohort study. *Am J Public Health.* 2003 ; 93 : 994-8.
- 46 - Appel PW. Sustained attention in methadone patients. *Subst Use Misuse.* 1982 ; 17 : 1313-27.
- 47 - Grevert P, Masover B, Goldstein A. Failure of methadone and levomethadyl acetate (levo-alpha-acetylmethadol, LAAM) maintenance to affect memory. *Arch Gen Psychiatry.* 1997 ; 34 : 849-53.
- 48 - Bodnar RJ, Kest B. Sex differences in opioid analgesia, hyperalgesia, tolerance and withdrawal: central mechanisms of action and roles of gonadal hormones. *Horm Behav.* 2010 ; 58 : 72-81.
- 49 - Cerghet M, Skoff RP, Swamydas M, Bessert D. Sexual dimorphism in the white matter of rodents. *J Neurol Sci.* 2009 ; 286 : 76-80.