



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

le 14 novembre 2012

par

Michaël BISCH

Né le 6 juillet 1983 à Saint-Etienne

DYSFONCTIONS SEXUELLES SOUS TRAITEMENT SUBSTITUTIF OPIACÉ PAR MÉTHADONE étude clinique

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur R. SCHWAN
Monsieur le Professeur F. PAILLE
Monsieur le Professeur B. KABUTH
Monsieur le Docteur V. LAPREVOTE
Monsieur le Docteur O. POUCKET

Président
Juge
Juge
Juge
Directeur

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Assesseurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND
- Pierre BEY Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN -
Claude BURLET -
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
- Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE -
Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain
GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN -
Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES -
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard
LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE -
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre
PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD -
Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL

Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND -
 René-Jean ROYER Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON -
 Danièle SOMMELET
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert
 UFFHOLTZ
 Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel
 WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-
 GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie ; réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Médecine Générale

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteur Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteur Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame
Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS **Médecine Générale**

Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON
Docteur Pascal BOUCHE

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE
Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie
GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre
NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de Santé
d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)

À notre Maître et Président,

Monsieur Raymund SCHWAN

Professeur des Universités en Psychiatrie de l'adulte

Vous nous faites le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

C'est tout d'abord pour nous l'occasion de vous remercier pour la grande qualité de vos enseignements.

Aussi, nous souhaitons vous témoigner notre plus sincère reconnaissance pour votre soutien dans les moments d'égarement et de découragement.

Enfin, pour la confiance que vous nous accordez en nous accueillant dans votre service, merci.

Veuillez trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre plus profond respect.

À notre Maître et Juge,

Monsieur François PAILLE

Professeur des Universités en Médecine Interne

Nous sommes particulièrement honoré d'avoir pu bénéficier de votre enseignement en addictologie dans le cadre du diplôme d'Études Spécialisées Complémentaire.

Aussi, votre participation à notre jury de thèse nous honore.

Enfin, vous nous accordez la confiance en nous accueillant au sein de votre service.

Nous vous exprimons toute notre gratitude et notre profond respect.

À notre Maître et Juge,

Monsieur Bernard KABUTH

Professeur des Universités en Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent

Docteur en Psychologie

Notre internat s'est vu grandement enrichi de la qualité de vos enseignements en pédopsychiatrie et en psychothérapie institutionnelle.

Durant notre semestre passé dans votre service, nous avons pu bénéficier, et apprendre, de vos grandes compétences et de vos qualités humaines.

Votre participation à notre jury de thèse nous honore.

À notre Juge,

Monsieur Olivier POUCKET

Docteur en Psychiatrie de l'adulte

Ton sens clinique et tes qualités humaines sont admirables.

Ton implication fut forte et de la première heure dans la réalisation de ce travail.

Le semestre passé au sein de l'IPM fut pour moi l'occasion d'un enrichissement clinique et théorique.

Ton soutien fut précieux dans les moments difficiles.

Pour toutes ces raisons, te tutoyer est pour moi un gage de respect et d'amitié.

Que cette étude ne soit que le début d'une collaboration qui m'honore.

À notre Juge,

Monsieur Vincent LAPREVOTE

Docteur en Psychiatrie de l'adulte

Tes conseils francs, lumineux et bienveillants, ta grande disponibilité furent pour moi un soutien précieux dans les temps d'égarement.

Nous admirons tes grandes qualités pédagogiques, tes connaissances et ton dynamisme.

Nous avons l'honneur d'être accueilli à tes côtés, puisse ce modeste travail s'y prolonger.

À **Monsieur le Professeur Patrick Mismetti**, merci d'avoir éveillé pendant le deuxième cycle des études mon intérêt pour la recherche biomédicale. Je conserve précieusement vos conseils,

Au **Docteur Luc Defranoux**, vous nous avez accueilli à notre arrivée en Lorraine, merci pour votre implication dans la formation des internes,

Au **Docteur Jean Luc Senninger**, vous avez supervisé mes premiers pas en addictologie, pour vos qualités humaines, cliniques et d'expertise, recevez mon profond respect,

Au **Docteur Alin Milosescu**, ta droiture, ta déontologie, ton sens clinique et tes qualités humaines sont pour moi des repères inaltérables,

Au **Docteur Bruno Scheifler**, pour m'avoir accompagné et fait confiance en UMD. Merci d'avoir partagé avec moi tes connaissances,

Au **Docteur Anne Taillemite**, pour m'avoir fait confiance dans la prise en charge des plus jeunes, pour m'avoir donné le goût d'une clinique de la parole,

Au **Docteur Julien Hurstel**, pour avoir partagé avec moi tes connaissances, et des moments amicaux,

Au **Docteur Etienne Hiegel**, pour ton sens clinique et les moments amicaux au service,

Aux équipes soignantes de l'IPM, de l'Etape, des UMD de Sarreguemines, du CMP Winnicott,

A mes co-internes devenus chers, Julien, Joseph, Olivier, Maxime, Aurélie, Codrut, Samuel, Jérôme, Virginie, Yann.

A mes amis, Geoffroy, Aboud, Sebastien, Guillaume, l'éloignement géographique n'est permis que par la confiance.

A mes parents, pour m'avoir toujours laissé libre de suivre des inspirations parfois dévorantes,

A ma sœur Floriane et mon frère Renaud,

A ma famille,

A ma compagne, Hakima

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos.....	21
I. LES RAPPORTS ENTRE OPIACÉS ET SEXUALITÉ.....	23
1) De la Préhistoire aux Temps Modernes	23
2) Le paradoxe opiacé	25
II. ÉTAT DES LIEUX.....	28
1) La dépendance opiacée	28
❖ Données cliniques.....	28
- générales	28
- la substitution par méthadone	31
❖ Données épidémiologiques.....	37
- générales	37
- la substitution par méthadone	38
- réduction des risques et efficacité.....	39
2) Les dysfonctions sexuelles (DS).....	40
❖ Données cliniques.....	40
- générales	40
- la sexualité "normale"	42
- les DS iatrogènes	43
- DS et diamorphine	43
❖ Données épidémiologiques.....	49
❖ DS et méthadone : revue de la littérature	51
III. ÉLÉMENTS DE NEUROBIOLOGIE.....	56
1) Introduction.....	56
2) Neurophysiologie centrale de l'activité sexuelle.....	57
3) Psychobiologie de l'excitation sexuelle	63
4) Action des opiacés	64
5) Manifestations neuroendocriniennes du virus de l'hépatite C.....	73

IV.	ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE	78
	6) Déroulement.....	78
	7) Résultats.....	79
	8) Discussion	82
V.	ÉTUDE CLINIQUE.....	84
	1) Justification de l'étude.....	84
	❖ Intérêt et originalité d'une nouvelle étude	84
	❖ Hypothèse de recherche.....	85
	2) Objectifs.....	86
	3) Matériel et méthode	87
	❖ Population étudiée	87
	❖ Description de l'étude	87
	❖ Critères de jugement.....	91
	- L'ASEX (Arizona Sexual Experiences Scale).....	91
	- Le SF-12 (qualité de vie Short Form 12).....	93
	4) Analyse	94
	5) Résultats.....	94
VI.	DISCUSSION	97
	1) Limites de l'étude	98
	2) Perspectives.....	100
VII.	CONCLUSION.....	102
	BIBLIOGRAPHIE.....	103
	ANNEXES.....	114

Avant-Propos

La dépendance à l'héroïne, en France et dans le monde, est un phénomène relativement marginal par rapport aux autres dépendances (notamment tabagique et à l'alcool). Néanmoins, elle pose un problème majeur de santé publique. En effet, les patients usagers d'opiacés constituent une population dont la morbi-mortalité est importante.

Au cours de la seconde partie des années 90, le développement des traitements de substitution oraux (méthadone puis buprénorphine haut dosage) a permis des améliorations importantes dans la prise en charge de la dépendance à l'héroïne. Ces traitements ne sont toutefois pas dénués d'effets secondaires. L'association d'un traitement par méthadone et la survenue ou l'aggravation d'une dysfonction sexuelle est évoquée depuis les années 70. Les études sur le sujet sont peu concordantes et de faible puissance. D'autre part, elles se sont pour leur majorité intéressées exclusivement à la dimension physique de la dysfonction sexuelle chez les patients de sexe masculin.

Les dysfonctions sexuelles ne font pas partie des effets indésirables mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit de la méthadone. Elles sont peu fréquemment abordées en pratique clinique habituelle. Nous avons choisi de nous intéresser à ces dysfonctions sexuelles en recherchant l'impact de la méthadone sur leur survenue ou leur aggravation dans une étude clinique.

CHAPITRE I

I. LES RAPPORTS ENTRE OPIACÉS ET SEXUALITÉ

DANS L'HISTOIRE

1) De la préhistoire aux temps modernes

Les opiacés et molécules opioïdes de synthèse recouvrent un très grand nombre de substances psychoactives¹ (à l'exception du loperamide) dont on retrouve trace de l'utilisation par l'Homme à des fins psychoactives aussi loin que l'apparition de l'écriture le permet. Ainsi, les premiers écrits de l'humanité jamais retrouvés (des tablettes sumériennes gravées vieilles de cinq-mille ans, sorties de terre à Nippur dans l'actuel Irak), nous parlent de "l'Hül-Gil" désignant semble-t-il à la fois le pavot somnifère (*Papaverum somniferum*) et la jouissance².

Environ 1500 ans avant notre ère, l'Egypte antique utilise à des fins thérapeutiques multiples l'opium et le papyrus d'Ebers, l'un des plus anciens traités médicaux jamais découvert, fait état de son efficacité pour calmer les enfants agités³.

Dans la Rome antique, le *Cocetum*, breuvage à base de miel et le *Placenta mellita papavere* (littéralement "gâteau refuge"), tous deux contenant des graines de pavot blanc (*Papaverum somniferum var. album*) très chargé en opium, étaient offerts aux jeunes mariées avant leur nuit de noces⁴.

Les civilisations anciennes grecques et arabes ont consacré des traités médicaux entiers aux liens entre opium et sexualité. C'est Galien, qui au début de notre ère, répand

¹ P Dale, JA George, et D Fitzpatrick, *Neurosciences*, 3ème éd. (Deboeck, 2004).

² Mark D. Merlin, *On the Trail of the Ancient Opium Poppy* (Fairleigh Dickinson Univ Pr, 1984).

³ A Aggrawal, *Narcotic Drugs*, national Book Trust India., 1995.

⁴ C Meyers, *Mythologies, histoires, actualités des drogues* (Harmattan, 2007).

l'utilisation de l'opium en l'incorporant à la *Thériaque*, contrepoison "*nourrissant les fantômes et apaisant les corps et les esprits*"⁵.

Au moyen-âge, on prêtait à certaines personnes le pouvoir maléfique de "*nouer l'aiguillette*" des jeunes époux. Ainsi frappés d'impuissance, les hommes se voyaient alors recourir, sur les conseils des apothicaires, à des recettes aphrodisiaques à base d'opiacés. Le *laudanum* (teinture d'alcaloïdes du pavot) était parallèlement recommandé pour combattre "*le fléau de l'onanisme*" et traiter "*la fureur utérine*" et le "*satyriasis*", mais aussi pour "*prolonger l'acte vénérien*". Ces recommandations se sont prolongées dans les traités médicaux jusqu'au 19^{ème} siècle⁶.

Avec la découverte de la morphine au 19^{ème} siècle, on voit apparaître deux types d'usagers des opiacés : ceux et celles pour qui cela semble un moyen de soulager une souffrance physique ou psychique, et ceux et celles que la société accuse de la recherche de la volupté et de jouissances immorales⁷. Des instances importantes de la société occidentale dénoncent l'association des opiacés au vice, à la déviance sexuelle menaçant la natalité⁸. À la fin du 19^{ème} siècle, l'opinion publique en France et d'une manière générale dans les sociétés occidentales, lie donc les opiacés à la débauche sexuelle.

⁵ Pierre Pommet, *Histoire générale des drogues simples et composées ...* (Chez Etienne Ganeau, 1735).

⁶ Just Lucas-Championnière, *Journal de médecine et de chirurgie pratiques: à l'usage des médecins praticiens* (s.n., 1838).

⁷ J Kempfer, « Sexe, opium et morphine dans la littérature et l'histoire », *SWAPS*, n° 52 (2008): 12-15.

⁸ Eric Lewis, *Black Opium: An Account of a « Morally Indefensible » Trade in « This Horrible Drug, » with an Appeal to the Churches in Great and Greater Britain to Unite in One Great Concerted Effort, Calling Upon Our Country to Pay the Price of a God-honouring Ending* (Marshall Bros., 1910).

2) Le paradoxe opiacé

Les opiacés, en plus d'être affublés d'autres vertus multiples, ont pu être paradoxalement tantôt recommandés par les médecins tantôt comme stimulants sexuels, tantôt comme aveulissants de l'impétuosité masculine. Ces éléments paradoxaux seraient affaire de dosage, de pharmacocinétique mais aussi probablement de culture et de contexte⁹.

On cite à ce propos George Sand qui dans *Valentine* décrit la situation d'une épouse mariée sans amour, se faisant servir au soir des noces une double ration d'opium pour être absente durant la nuit. "*Catherine secoua la tête d'un air triste, et délaya une assez forte dose d'opium que Valentine avala à plusieurs reprises en se déshabillant, (...)*". Mais se réveillant au matin elle retrouve l'amant aimé "*dans un ravissement opiacé*"¹⁰.

Si la principale action pharmacologique recherchée aujourd'hui avec l'héroïne (diacétylmorphine) par les utilisateurs semble être l'euphorie avec sédation, la molécule synthétisée pour la première fois en 1874 par C.R. Alder Wright, fut en plus de ses actions somatotropes, destinée à la prise en charge de la morphinomanie¹¹. Le mésusage massif que l'on imagine aisément a eu rapidement lieu pour atteindre un sommet et une réglementation à l'aube de la première guerre mondiale.

Jimmy Kempfer fait état, dans un dossier consacré aux liens entre opiacés et sexualité de la revue "SWAPS", du point de vue des usagers. L'auteur fait état d'éléments trop souvent occultés de la pratique professionnelle en addictologie¹²:

⁹ Ibid.

¹⁰ George Sand, *Valentine* (Éditions de l'Aurore, 1988).

¹¹ Tom Carnwath, *Heroin Century* (Routledge, 2002).

¹² J Kempfer, « Comment les usagers vivent les effets des opiacés sur leur sexualité », *SWAPS*, n° 52 (2008): 16-18.

- l'usage utilitaire d'opiacés à visée de stimulation sexuelle perdue de nos jours.
- un appauvrissement de la vie sexuelle secondaire et supplémentaire intervient.

Lorsque l'évitement du déplaisir devient prépondérant dans la prise de produit, c'est-à-dire rapidement :

- Le sevrage opiacé permet dans la majorité des cas de retrouver une sexualité normale (en l'absence de séquelles somatiques définitives, notamment cardiovasculaires) de la dépendance opiacée.
- La phase initiale du sevrage dure quelques jours à quelques semaines, elle est marquée par le manque, et est souvent accompagnée d'un rebond libidinal incluant un moindre contrôle pulsionnel.
- Nombreux sont les patients qui diminuent leur traitement de substitution orale (TSO) par méthadone, fractionnent leurs prises, retardent délibérément une prise, voire ingèrent une dose minime de buprénorphine, ayant observé un réveil sexuel consécutif.

CHAPITRE II

II. ÉTAT DES LIEUX

1) Données cliniques et épidémiologiques sur la dépendance opiacée

a. Données cliniques :

○ générales

C'est autour du constat public fait sur le mésusage d'opiacés au début du vingtième siècle que s'est élaboré le concept même de toxicomanie¹³. Les opiacés sont des paradigmes de la drogue et l'héroïne un archétype des produits associés à la toxicomanie¹⁴.

Les opiacés présentent un profil pharmacoclinique particulier¹⁵ :

- un potentiel somatotoxique réduit ou nul, en d'autres termes une toxicité cellulaire très réduite.
- un potentiel psychodysléptique très élevé, c'est-à-dire de grandes capacités à modifier les perceptions, les cognitions, la thymie, la motivation. C'est notamment l'euphorie avec sédation, ou l'antalgie et l'anxiolyse, recherchées par les utilisateurs.
- Enfin, un potentiel addictif qui est le plus élevé parmi les substances connues (avec le tabac), qui fait des opiacés des molécules dangereuses.

¹³ Gérard Pommier, « Existe-t-il un concept pertinent de la "toxicomanie" », mai 2003, <http://www.psychanalyse.lu/articles/PommierToxicomanie.htm>.

¹⁴ Alain Morel, Jean-Pierre Couteron, et Patrick Fouilland, *L'Aide-mémoire d'addictologie: en 46 notions* (Dunod, 2010).

¹⁵ Ibid.

Le DSM –IV TR¹⁶ définit de la façon suivante la dépendance opiacée :

Mode d'utilisation inapproprié d'un et psychiques. Elle se manifeste par l'apparition d'au moins trois des signes ci-après sur une période d'un an.

1. *Une tolérance (ou accoutumance) qui se traduit soit par une augmentation des doses pour un effet similaire, soit par un effet nettement diminué si les doses sont maintenues à leur état initial*
2. *Un syndrome de sevrage en cas d'arrêt ou une prise de produit pour éviter un syndrome de sevrage*
3. *Une incapacité à gérer sa propre consommation, l'usager consomme plus longtemps ou plus qu'il ne le voulait.*
4. *Des efforts infructueux pour contrôler la consommation*
5. *Un temps de plus en plus important est consacré à la recherche du produit*
6. *Les activités sociales, culturelles ou de loisir sont abandonnées en raison de l'importance que prend le produit dans la vie quotidienne*
7. *Une poursuite de consommation malgré la conscience des problèmes qu'elle engendre.*

Si elle élargit le concept précédant de pharmacodépendance défini par l'OMS en 1969¹⁷ en y ajoutant la notion d'assuétude, cette définition catégorielle qui rend compte de toute la partie négative de la symptomatologie, occulte néanmoins un autre versant de la

¹⁶ American Psychiatric Associati, *Mini-DSM-IV-TR* (Elsevier Masson, 2010).

¹⁷ Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance (Genève: OMS, 1970).

dépendance : ce qu'Alain Morel nomme "*une modification permanente du soi qui conduit à une transformation permanente et de longue durée de son rapport au monde*"¹⁸.

Cette centration extrême sur la substance, sur ses effets et sur les rituels qui l'accompagnent modifie durablement le rapport du sujet à autrui, au temps et à tout son environnement. C'est la part symptomatologique "positive" de la dépendance.

Outre ce phénomène de centration, les usagers d'opiacés souffrent d'un trait de personnalité stable¹⁹ : l'alexithymie. Elle est définie comme l'incapacité à pouvoir exprimer verbalement ses émotions, associée à une limitation de la vie imaginaire. L'ambivalence est également bien décrite chez les usagers d'opiacés²⁰.

La symptomatologie de manque peut, par un mécanisme d'anticipation anxieuse, survenir avant même qu'elle est une réalité biologique. Elle peut de la même façon être amoindrie avant même l'effet biologique d'une prise de toxique. La gestion de toutes les émotions va se faire via le produit et l'on imagine aisément que dès lors, il y aura des répercussions sur la libido et l'activité sexuelle. Ainsi le patient héroïnomanie dérègle et tente de gérer simultanément les systèmes biologiques d'intériorisation des expériences.

Toutefois les patients héroïnomanes et les usagers d'opiacés d'une manière générale conservent une sexualité²¹. Si la sexualité des usagers d'opiacés est souvent éludée en pratique clinique et l'on peut supposer qu'il persiste aujourd'hui dans l'inconscient collectif quelque chose de ce caractère immoral de la jouissance sexuelle du toxicomane. Antonin Artaud (1896-1948), poète et homme de théâtre définissait ce caractère immoral chez "le

¹⁸ A Morel, « Bases cliniques et conceptuelles des soins en addictologie », *Oppelia* (avril 2007).

¹⁹ S Jacob et M Hautekeete, « L'alexithymie : déficit structurel ou adaptation fonctionnelle » 157, *Annales médico-psychologiques* (s. d.): p. 153-158.

²⁰ M Baumann, *Psychotropes et dépendances - Profil des consommateurs*, mai 2001.

²¹ L Michel, « Methadone et troubles de la sexualité - mécanismes et prise en charge », *SWAPS*, n° 52 (2008): 9-11.

toxicomane voluptueux", qu'il opposait fortement à sa propre situation de recherche d'un soulagement de sa douleur physique et morale²².

- **Le traitement de substitution par méthadone**

Données historiques

La méthadone a été développée en Allemagne au début du vingtième siècle, synthétisée pour la première fois en 1938 à partir de la péthidine²³. Elle fut ensuite utilisée tout d'abord comme antalgique dans un contexte de rupture de stock de morphine en Allemagne. Dès les années cinquante, son potentiel dans la prise en charge de l'héroïnomanie fut expérimenté aux Etats-Unis. Ces premiers traitements échouèrent, la méthadone étant prescrite sur une très courte durée.

En 1965, L'équipe de Nyswander et Dole à l'Université Rockefeller de New York a expérimenté pour la première fois le traitement par méthadone au long cours pour la prise en charge de l'héroïnomanie²⁴. Cette étude princeps sur vingt-deux patients a évoqué deux effets responsables du succès thérapeutique du traitement méthadone :

- le soulagement des symptômes du manque opiacé, à la phase aiguë (ou syndrome de sevrage) et le soulagement de l'envie irrépressible de re-consommer en maintenance (ou craving),

²² Camille Dumoulié, *Les Theatres de la cruauté* (Desjonquères, 2000).

²³ Michel Rosenzweig, *Les drogues dans l'histoire: Entre remède et poison Archéologie d'un savoir oublié* (De Boeck Supérieur, 1998).

²⁴ Nyswander M Dole VP, « A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: A clinical trial with methadone hydrochloride », *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 193, n° 8 (août 23, 1965): 646-650.

- l'induction d'une tolérance suffisante pour bloquer l'effet euphorisant d'une dose moyenne d'héroïne.

L'étude s'est poursuivie sur 3 ans avec un recrutement de 304 patients âgés de 20 à 40 ans souffrant d'une héroïnomanie depuis au moins 4 ans, et chez lesquels plusieurs sevrages avaient été suivis de rechutes. Les troubles psychotiques étaient un critère d'exclusion car considérés comme n'étant pas compatibles avec une pleine adhésion des patients au programme de traitement. Les posologies d'équilibre se situaient entre 80 et 120 milligrammes de méthadone en une prise quotidienne. L'étude postulait par ailleurs que le succès thérapeutique du traitement méthadone était lié d'une part à son action pharmacologique et d'autre part à l'association d'un programme de réhabilitation. Ce programme incluait une surveillance médicale étroite avec délivrance quotidienne du traitement et un soutien social. Le seul effet indésirable alors évoqué a été la constipation.

Les travaux de cette équipe ont amené à considérer à l'époque l'héroïnomanie comme une maladie métabolique chronique²⁵. Ils ont débouché sur une généralisation aux États-Unis du traitement méthadone dans la prise en charge de l'héroïnomanie.

Le traitement par méthadone de l'héroïnomanie fut instauré en France en 1973 à titre expérimental mais les programmes de traitement par méthadone sont apparus tardivement en 1993. Ce caractère tardif est lié à un consensus anti-substitution en France, qui a prévalu jusqu'à être rompu avec l'épidémie d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)²⁶.

²⁵ V P Dole et M E Nyswander, « Heroin addiction--a metabolic disease », *Archives of internal medicine* 120, n° 1 (juillet 1967): 19-24.

²⁶ MJ Augé-Caumon et al., *L'accès à la méthadone en France - Bilan et recommandations*, mars 2002.

Le traitement par méthadone concernait initialement exclusivement les patients injecteurs, "à haut risque", dans une perspective sanitaire de réduction des risques. Le haut risque sanitaire chez les patients héroïnomanes est associé à la consommation parentérale, qui est un facteur de risque d'une part pour les infections transmissibles par voie sanguine, et d'autre part pour les surdoses létales et non létales.

L'autorisation de mise sur le marché de la méthadone est finalement intervenue en 1995. Dès lors, le développement de sa prescription a permis une forte baisse du nombre des surdoses mortelles, la diminution des contaminations par le VIH, un accès aux soins élargi aux situations où le sevrage est complexe et une diminution de l'auto-substitution et de la consommation d'héroïne.

Données pharmacologiques

La méthadone (6-diméthylamino-4,4diphenyl-3-heptagone) est un agoniste morphinique pur. Elle se fixe donc sur les récepteurs aux opiacés μ , κ et δ , avec une affinité plus importante pour le récepteur μ .

Ses caractéristiques pharmacologiques lui confèrent un intérêt comme traitement de l'héroïnomanie : excellente biodisponibilité de 80 à 95%, concentration plasmatique maximale de quelques heures permettant d'éviter l'effet flash observé avec l'héroïne, maintien d'une concentration plasmatique stable avec une prise quotidienne à dose d'équilibre, du fait d'une demi-vie moyenne d'élimination de 30 heures et d'un réservoir tissulaire. La demi-vie est néanmoins sujette à des variations inter-individuelles importantes. La pharmacocinétique de la méthadone est donc très différente de celle la diamorphine.

La méthadone a également un effet antagoniste sur les récepteurs de la N-méthyl-D aspartate (NMDA) ce qui en fait une molécule antalgique à un titre supplémentaire (du caractère agoniste opiacé).

Indications

En France, le traitement méthadone est exclusivement réservé à la prise en charge de la dépendance majeure aux opiacés (c'est-à-dire l'existence de rechutes multiples), dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement méthadone se situe dans une perspective de maintenance ou dans une perspective de sevrage à long terme (souvent plusieurs années). En 2004, la schizophrénie est devenue une indication d'orientation préférentielle²⁷ pour le traitement méthadone si un traitement de substitution opiacé est requis. Ce choix, formalisé dans une conférence de consensus, répond aux bénéfices attendus d'une prise en charge plus rapprochée et encadrée. Chez la femme enceinte, les données sont établies sur l'absence d'effet malformatif, et la nécessité d'une prévention des souffrances fœtales aiguës voire morts fœtales in utero liées aux sevrages brutaux. Traitement par méthadone et buprénorphine restent possibles²⁸.

Certaines études évoquent son intérêt comme alternative efficace aux autres opioïdes dans la prise en charge des douleurs associées aux cancers, avec des réserves compte tenu d'une grande variabilité interindividuelle concernant la cinétique et les effets indésirables.

²⁷ ANAES et Fédération Française d'Addictologie, *Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution* (ENS Lyon, juin 2004).

²⁸ Gabrielle K Welle-Strand et al., « Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine: A National Cohort Study of opioid-agonist treatment of Pregnant Women in Norway from 1996 to 2009 », *Drug and alcohol dependence* (juillet 25, 2012).

Effets cliniques

Le traitement méthadone est sur le plan clinique, caractérisé par l'absence d'effet euphorisant important, en dehors éventuellement de la phase d'instauration. Les autres effets lorsque le traitement est équilibré sont superposables à ceux des autres opiacés. Les effets indésirables de la méthadone sont connus et rapportés par les patients : Lors de la mise en place du traitement, sont mentionnés le plus fréquemment des vertiges, une somnolence ou une sédation, des troubles digestifs (nausées, vomissements et constipation). Des troubles des fonctions exocrines (hypersudation et hyposialie) sont également fréquents. Les dysfonctions sexuelles induites ou majorées par le traitement par méthadone ne figurent pas dans les mentions légales du traitement.

Les effets indésirables des traitements, et plus particulièrement des psychotropes, qu'ils soient ou non abordés avec le thérapeute, sont un facteur déterminant de l'observance thérapeutique.

Contre-indications Les contre-indications absolues sont les suivantes :

- Âge inférieur à 15 ans
- Insuffisance respiratoire grave
- Hypersensibilité à la méthadone
- Traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique.

Efficacité

Le traitement méthadone réduit significativement les risques de contamination par le VIH. L'inclusion dans un programme de substitution par méthadone fait diminuer de 40 à

60% la fréquence du recours à l'injection et l'échange de seringues^{29,30}. Les surdoses létales liées à l'usage d'héroïne ont été divisées par 5 en France après l'introduction des traitements de substitution (entre 1994 et 2002)³¹. On sait par ailleurs que, chez les usagers d'héroïne, le recours à la voie parentérale est associé à une fréquence plus élevée de relations sexuelles non protégées³².

L'efficacité du traitement méthadone dans la réduction de l'usage d'héroïne est bien évaluée. Une étude Suisse a montré qu'à l'équilibre posologique, quel qu'il soit, la réduction du nombre de prises d'héroïne par mois est de 98,6% par rapport au dernier mois avant l'instauration du traitement³³.

Modalités de prescription³⁴

Après le bilan médical, social et psychiatrique, le protocole de traitement à long terme est mis en place. L'instauration du traitement méthadone est faite par un médecin exerçant en centre spécialisé dans les soins, l'accompagnement et la prévention en addictologie (CSAPA) ou tout Praticien Hospitalier exerçant en établissement de santé. Une analyse urinaire certifie la réalité de l'intoxication opiacée et l'absence de prise de méthadone. L'ordonnance est sécurisée, non renouvelable, ne peut se chevaucher avec la suivante et la durée de prescription ne peut excéder 14 jours. La délivrance du traitement méthadone est au maximum quotidienne et au minimum hebdomadaire.

²⁹ J R Caplehorn et M W Ross, « Methadone maintenance and the likelihood of risky needle-sharing », *The International journal of the addictions* 30, n° 6 (mai 1995): 685-698.

³⁰ Han-Zhu Qian et al., « Impact of methadone on drug use and risky sex in China », *Journal of substance abuse treatment* 34, n° 4 (juin 2008): 391-397.

³¹ ANAES et Fédération Française d'Addictologie, *Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution*.

³² Pacheco et M Esteves, « A study of the sexuality of opiate addicts », *Journal of Sex & Marital Therapy* 28, n° 5 (décembre 2002): 427-437.

³³ JJ Déglon, *Bilan de quarante ans de traitement de substitution par méthadone* (Fondation Phenix, 2008).

³⁴ *Chlorhydrate de Méthadone AP-HP*, Mentions légales - Avis de transparence et textes légaux, octobre 2007.

Les patients sont volontaires et doivent accepter les conditions de la prise en charge : initialement rapprochée et comportant des analyses urinaires périodiques de contrôle (une à deux fois par semaine pendant les trois premiers mois). Le relais possible vers un médecin de ville doit être envisagé dès le début du traitement, il est choisi conjointement par le patient et le médecin prescripteur initial.

La première dose quotidienne est habituellement de 20 à 30 milligrammes. L'adaptation posologique se fait par hausses de 5 à 10 milligrammes par jour jusqu'à l'obtention d'une posologie efficace (première dose atteinte évitant le craving et les signes de manque, en l'absence de sédation)³⁵. La posologie d'entretien se situe habituellement entre 60 et 100 milligrammes par jour. L'arrêt doit se faire par diminution progressive de la posologie quotidienne, en palier de 5 à 10 milligrammes, au minimum hebdomadaires.

b. Epidémiologie de la dépendance opiacée

○ Générales

Dans le monde, la prévalence de la dépendance aux opiacés représente entre 11,7 et 20, 7 millions d'individus chez les 15 – 64 ans. Ces chiffres sont les plus élevés dans les pays occidentaux, avec un maximum atteint sur le continent Européen : 3,1 à 3,5 millions d'individus soit 0,6%³⁶.

Le recours aux opiacés hors prescription médicale peut néanmoins sembler marginal, si nous le comparons aux autres problématiques addictives (mésusage d'alcool et intoxication tabagique active notamment). Aussi, ce qui fait de la dépendance aux opiacés une

³⁵ Déglon, *Bilan de quarante ans de traitement de substitution par méthadone*.

³⁶ Louisa Degenhardt et Wayne Hall, « Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease », *Lancet* 379, n° 9810 (janvier 7, 2012): 55-70.

préoccupation première de santé publique sur la plan mondial, c'est en premier lieu une importante morbi-mortalité du trouble :

- Elle peut être directe, par surdose létale, contaminations parentérales (via du matériel d'injection ou d'inhalation) pour le VIH, le VHC, le VHB et les infections bactériennes et fongiques.
- Elle peut également être indirecte avec des conduites à risque induites ou aggravées par l'intoxication. On rappelle notamment l'incidence majorée des accidents de la voie publique, des suicides accomplis, des violences faites aux personnes)

On dénombre ainsi, en France et pour l'année 2011, entre 17000 et 47000 décès imputés à l'usage parentéral d'opioïdes stupéfiants³⁷.

- **Épidémiologie des traitements de substitution par méthadone**

On dénombrait en France en 2010, 46649 patients bénéficiant d'un traitement par méthadone selon le dernier rapport de l'OFDT basé sur une analyse des données de remboursement³⁸. En Lorraine, ce même rapport objective une sur représentation marquée relativement à la taille de la population.

La population recevant un traitement de substitution par méthadone est pour les trois quarts de sexe masculin, conformément à la répartition des sexes dans le recours aux opiacés

³⁷ Ibid.

³⁸ Thiphaine Canarelli et Anaëlle Coquelin, *Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés* (OFDT, décembre 2010).

stupéfiants en France. En Lorraine, le sex ratio est 2.2. La sur représentation masculine nationale peut s'expliquer par l'orientation préférentielle des femmes vers un traitement méthadone devant une indication de substitution, du fait de la possibilité de grossesse. Les doses quotidiennes moyennes s'avèrent en France rester inférieures à la dose minimale recommandée de 60mg/jour, elles sont autour de 50mg/jour. Chez les femmes, elles sont encore inférieures avec environ 45mg/jour.

- **La réduction des risques sexuels et l'efficacité du traitement par méthadone**

A l'échelle mondiale, on connaît depuis désormais environ vingt-cinq ans l'impact du traitement de substitution par méthadone sur la réduction de la contamination par le VIH³⁹. L'inclusion dans un programme de substitution par méthadone fait diminuer de 40 à 60 pourcent la fréquence de recours à l'injection et l'échange de seringues^{40,41}. On sait par ailleurs que chez les usagers d'héroïne, le recours à la voie parentérale est associé à une fréquence plus élevée de relations sexuelles non protégées.⁴²

³⁹ David S. Metzger, George E. Woody, et Charles P. O'Brien, « Drug Treatment as HIV Prevention: A Research Update », *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 55, n° Suppl 1 (décembre 1, 2010): S32-S36.

⁴⁰ Caplehorn et Ross, « Methadone maintenance and the likelihood of risky needle-sharing ».

⁴¹ Qian et al., « Impact of methadone on drug use and risky sex in China ».

⁴² Pacheco et Esteves, « A study of the sexuality of opiate addicts ».

2) La dysfonction sexuelle

a. Données cliniques

○ Introduction

La sexualité est, du point de vue de l'espèce, orientée vers une fonction première et physiologique de procréation. Cet aspect, bien que n'étant pas totalement détachable du sujet, n'est à proprement parler pas traité ici. Le développement et la facilitation de l'accès récents aux moyens efficaces de contrôles des naissances ont affranchis la fonction érotique d'une liaison systématique à la grossesse.

L'aspect de la sexualité qui nous intéresse ici réside dans ses autres significations que le but procréatif, en ce sens qu'elle a depuis toujours été une conduite humaine motivée par un désir et tendant vers le plaisir qui l'accompagne⁴³. Si le plaisir biologique appartient à toute la lignée animale, la sexualité humaine fait intervenir, outre les stimuli proprement sexuels, une grande richesse d'associations corticales qui fait que c'est toute la vie affective du sujet qui se trouve impliquée.

L'expression du désir sexuel humain, et les phases de sa réalisation, faisant donc intervenir les composantes neurologiques réflexes mais aussi des conduites élaborées dont l'intégration fait intervenir tout le développement de la personnalité du sujet, sont fragiles et susceptibles de variations normales ou pathologiques.

En d'autres termes ces conduites complexes sont évidemment toujours chargées des investissements successifs opérés au cours des expériences du propre développement du sujet, avec une place importante de l'imaginaire.

⁴³ Gilles Trudel, *La baisse du désir sexuel: Méthodes d'évaluation et de traitement* (Masson, 2003).

Par ailleurs, la part sociale de la conduite sexuelle humaine est capitale. La sexualité varie donc avec les époques, les us de la société. Ce qui jadis pouvait être considéré comme "normal" ne l'est plus forcément aujourd'hui et vice versa. La sexualité masculine est perçue dans les sociétés actuelles sur le registre de la performance⁴⁴, et l'on voit se multiplier les études sur la dysfonction érectile et l'éjaculation prématurée^{45,46,47}, éludant ainsi toute autre composante pour expliquer le niveau de satisfaction ou d'insatisfaction de l'individu. La perception de la sexualité féminine, d'où la notion de plaisir était encore récemment totalement bannie dans la littérature scientifique, reste aujourd'hui centrée sur les troubles du désir et de l'excitation sexuelle⁴⁸.

Depuis les années quatre-vingt, la possibilité de transmission sexuelle du VIH a considérablement impacté les pratiques sexuelles, tout particulièrement dans le "groupe à risque" qu'est la population des personnes souffrant d'une dépendance opiacée.

⁴⁴ Alain Jardin, Patrice Queneau, et François Giuliano, *Progrès thérapeutiques : la médicalisation de la sexualité en question* (John Libbey Eurotext, 2000).

⁴⁵ Patricia A Cioe, Peter D Friedmann, et Michael D Stein, « Erectile dysfunction in opioid users: lack of association with serum testosterone », *Journal of Addictive Diseases* 29, n° 4 (octobre 2010): 455-460.

⁴⁶ Gianluca Quaglio et al., « Erectile dysfunction in male heroin users, receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment », *Drug and Alcohol Dependence* 94, n° 1-3 (avril 1, 2008): 12-18.

⁴⁷ B Henriet et T Roumeguère, « [Erectile dysfunction: conservative treatment and new approaches] », *Revue médicale de Bruxelles* 33, n° 3 (juin 2012): 146-152.

⁴⁸ Alain Giami, « Fonction sexuelle masculine et sexualité féminine. Permanence des représentations du genre en sexologie », *Communications*, n° 81 (avril 2007): 135-151.

- **La sexualité "normale":**

La connaissance de la physiologie sexuelle humaine a été révolutionnée par les travaux de deux médecins américains, William Masters et Virginia Johnson⁴⁹, qui ont publié à la fin des années soixante les résultats de leurs observations de laboratoire sur des volontaires hommes et femmes, ainsi que leur méthode de traitement des difficultés sexuelles. Ils décrivent la relation sexuelle selon 3 phases, similaires, pour les 2 sexes :

- **la phase d'excitation** : Elle est marquée chez l'homme par l'établissement de l'érection et chez la femme par la lubrification vaginale et la tumescence de la muqueuse du tiers inférieur du vagin.

- **la phase en plateau** : durant laquelle les phénomènes de la phase d'excitation restent stables, c'est en définitif le plateau qui permet la réalisation de l'acte sexuel.

Elle aboutit à l'orgasme sexuel, manifestation globale de l'organisme, dont la composante la plus importante est une sensation de plaisir, elle est typiquement, mais pas obligatoirement, accompagnée dans les deux sexes de contractions périnéales. Chez l'homme, l'orgasme est lié la plupart du temps à l'éjaculation. Chez la femme, l'orgasme obtenu par stimulation vaginale ou clitoridienne a les mêmes tenants physiologiques. L'orgasme s'accompagne aussi de signes généraux avec la modification de la régulation des constantes hémodynamiques et de la tension musculaire striée.

⁴⁹ Ishi Press International, William Masters, et Virginia E. Johnson, *Human Sexual Response* (Ishi Press International, 2010).

- **la phase de résolution** : Elle consiste en la diminution rapide des phénomènes de la phase d'excitation. Chez l'homme, il existe une période réfractaire pendant laquelle la stimulation sexuelle devient inefficace, la durée de cette période est proportionnelle à l'âge du sujet et augmente à partir de l'âge adulte.

À ces trois phases, s'est ajoutée, suite aux travaux de Helen Kaplan et Harold Lief⁵⁰, **la phase de désir** : Elle consiste en la mise en jeu des productions imaginatives et fantasmatiques. On sait aujourd'hui que cette phase est une composante déterminante de l'activité sexuelle, fortement liée au degré de satisfaction du sujet. Elle est toutefois très mal définie dans sa durée comme dans sa phénoménologie.

○ **Les dysfonctions sexuelles (DS) iatrogènes**

Les termes anciens d'impuissance et de frigidité, trop imprécis et péjoratifs, n'ont plus cours. Les DS sont maintenant décrites en référence à la phase des relations sexuelles qui est altérée, et de façon parallèle chez la femme et chez l'homme.

Selon le DSM-IV TR⁵¹, on décrit donc dans les deux sexes des troubles du désir, de l'excitation et de l'orgasme, auxquels il faut ajouter les troubles sexuels avec douleur. Il existe aussi, dans les 2 sexes, les catégories de DS due à une affection médicale générale et les DS induite par une substance. Le caractère primaire ou acquis de la DS, ainsi, que la fréquence de son occurrence (systématique ou occasionnelle) sont des facteurs d'orientation qui doivent être recherchés pour évoquer la iatrogénie ou un facteur organique causal.

⁵⁰ Helen Si Kaplan, *New Sex Therapy: Active Treatment Of Sexual Dysfunctions* (Psychology Press, 1974).

⁵¹ Association Américaine de Psychiatrie, *Mini-DSM-IV-TR*.

Les DS iatrogènes sont fréquentes et bien décrites avec nombres de molécules parmi lesquelles on cite certains antihypertenseurs, un grand nombre d'antidépresseurs^{52,53,54}, les antihormones et les neuroleptiques^{55,56}. Elles constituent à la fois l'effet indésirable le plus sous diagnostiqué, et celui qui occasionne le plus d'écart entre l'observance supposée par le soignant et l'observance réelle du patient^{57,58}.

Les dysfonctions sexuelles sont définies de la façon suivante dans le DSM-IV TR :

Troubles du désir sexuel

- Altération du désir sexuel : *"Déficiency (ou absence) persistante et répétée de fantasmes imaginatifs d'ordre sexuel et de désir d'activité sexuelle"*
- Aversion sexuelle : *"Aversion extrême, persistante ou répétée, et évitement de tout (ou presque tout) contact génital avec un partenaire sexuel "*.

Troubles de l'excitation sexuelle

- chez la femme : *"Incapacité persistante ou répétée à atteindre, ou à maintenir jusqu'à l'accomplissement de l'acte sexuel, une activité sexuelle adéquate (lubrification, intumescence)."*

⁵² Istvan Bitter, Dora Filipovits, et Pal Czobor, « Adverse reactions to duloxetine in depression », *Expert opinion on drug safety* 10, n° 6 (novembre 2011): 839-850.

⁵³ Norio Watanabe et al., « Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression », *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, n° 12 (2011): CD006528.

⁵⁴ Razmic S Gregorian et al., « Antidepressant-induced sexual dysfunction », *The Annals of pharmacotherapy* 36, n° 10 (octobre 2002): 1577-1589.

⁵⁵ Luciana Vargas Alves Nunes et al., « Strategies for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction and/or hyperprolactinemia among patients of the schizophrenia spectrum: a review », *Journal of sex & marital therapy* 38, n° 3 (2012): 281-301.

⁵⁶ Alessandro Serretti et Alberto Chiesa, « A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics », *International clinical psychopharmacology* 26, n° 3 (mai 2011): 130-140.

⁵⁷ Mireille Bonierbale, Christophe Lançon, et Jean Tignol, « The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France », *Current medical research and opinion* 19, n° 2 (2003): 114-124.

⁵⁸ K Demyttenaere, « Compliance during treatment with antidepressants », *Journal of affective disorders* 43, n° 1 (mars 1997): 27-39.

- chez l'homme : *"Incapacité persistante ou répétée à atteindre, ou à maintenir jusqu'à l'accomplissement de l'acte sexuel, une érection adéquate"*.

La dysfonction érectile (DE) de l'homme est un trouble facilement identifiable. Sa recherche en pratique clinique courante devient de plus en plus fréquente, à la faveur d'une médiatisation. La DE est ainsi le trouble sexuel le plus étudié, le plus médicalisé, et le plus traité⁵⁹.

Le trouble de l'excitation sexuelle féminine est en revanche moins exploré, moins de publications sur le sujet sont référencées. Une tendance à sa médicalisation se dessine toutefois.

Troubles de l'orgasme

- Trouble de l'orgasme chez la femme : *"Absence ou retard persistant ou répété de l'orgasme après une phase d'excitation sexuelle normale."*

Si la définition est simple, la détermination d'une "capacité orgasmique" en deçà de la normale est complexe à établir. Elle doit tenir compte du terrain somatique, des tenants développementaux du sujet et de l'adéquation de la stimulation. Au final, c'est la perception de la patiente elle-même qui doit primer.

- Trouble de l'orgasme chez l'homme : *"Absence ou retard persistant ou répété de l'orgasme après une phase d'excitation sexuelle normale"*.

⁵⁹ F Thibault, « Troubles des conduites sexuelles diagnostic et traitement », in *EMC Psychiatrie*, G10, 2000.

Ce trouble était antérieurement appelé retard à l'orgasme quand l'orgasme était quand même obtenu, au prix d'un délai anormalement long, ou anéjaculation anorgasmique lorsqu'il ne pouvait l'être. Il est une cause – curable - d'infertilité en cas d'impossibilité de coït complet.

- Ejaculation précoce : *"Trouble de l'éjaculation persistant ou répété lors de stimulations sexuelles minimales avant, pendant, ou juste après la pénétration, et avant que le sujet ne souhaite éjaculer"*.

Il s'agit de la DS masculine la plus fréquente.

○ **Dysfonctions sexuelles et diaphormine**

Les rapports entre dysfonctions sexuelles et dépendance à l'héroïne sont complexes et font intervenir outre la dimension biologique et le phénomène délétère de centration sur la substance, des facteurs sociaux et culturels.

Une étude menée par Pacheco et coll.⁶⁰ éclaire sur les rapports entre sexualité et héroïnomanie ainsi que les paradoxes et les variations qui s'y rattachent. Cette étude a porté sur 101 patients recrutés consécutivement (61 hommes et 40 femmes) et 102 témoins appariés pour le sexe, l'âge, le statut social marital et la confession religieuse. L'objectif principal était l'évaluation de l'impact sur la sexualité de la poursuite ou de l'arrêt d'un recours à l'héroïne. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour l'orientation sexuelle ou la stabilité relationnelle (durée moyenne de 4,9 ans). Les patients du groupe contrôle étaient significativement plus nombreux à pratiquer une religion comparativement aux patients avec addiction à l'héroïne, respectivement 30% d'hommes et 42% de femmes

⁶⁰ Pacheco et Esteves, « A study of the sexuality of opiate addicts ».

versus 13% d'hommes et 18% de femmes ($p < 0,05$). Un seul homme toxicomane avait une partenaire toxicomane alors que 17 des femmes toxicomanes avaient un partenaire toxicomane. Il n'y avait pas de différence entre les femmes des deux groupes, pour la fréquence de l'activité sexuelle. En revanche, chez les hommes du groupe contrôle, la fréquence de l'activité sexuelle était significativement supérieure à celles des héroïnomanes : respectivement : 3,9% vs 2,4% ($p < 0,05$) et 1,3% vs 0,5% ($p < 0,05$).

Cette étude a montré à la fois l'altération et la poursuite d'une activité sexuelle chez les patients usagers d'héroïne. La dysfonction sexuelle induite par l'héroïne avait motivé l'arrêt de consommation d'héroïne chez 42,6% des hommes et 45% des femmes.

Les dysfonctions sexuelles étaient les suivantes :

- une baisse de la libido, chez 75% des hommes et 68% des femmes avec addiction, contre 5% des hommes et 20% des femmes qui la trouvent augmentée ;
- une altération de l'excitation, chez 71% des hommes et 60% des femmes, contre 5% des hommes et 18% des femmes qui rapportent le contraire ;
- une réduction de l'aptitude à atteindre un orgasme, chez 60% des femmes et des hommes, contre 8% des hommes et 15% des femmes qui la trouvent augmentée ;
- une réduction de la satisfaction sexuelle globale, chez 72% des hommes et 65% des femmes, contre une augmentation pour 7% des hommes et 20% des femmes ;
- une augmentation de la satisfaction sexuelle au cours des 6 premiers mois d'usage de l'héroïne, chez 21% des hommes et 28% des femmes, contre 20% des hommes et 40% des femmes qui pensent le contraire.

Une faible proportion de patients rapporte une amélioration ressentie de leur vie sexuelle après la survenue de la dépendance à l'héroïne. Lorsqu'il s'agit de patientes (20%), cette amélioration est généralement rapprochée d'une meilleure capacité à la relaxation et d'un amendement de dyspareunies. Lorsqu'il s'agit d'hommes (5%), l'amélioration serait associée à l'existence antérieure d'une problématique d'éjaculation prématurée. Rien d'étonnant en définitif à l'observation récente de ces effets, qui sont, comme nous l'avons vu précédemment, connus depuis des temps immémoriaux. Toutefois, cette amélioration sensible survenant au début de la dépendance à l'héroïne disparaît avec la prolongation de l'intoxication.

Globalement, la sexualité des usagers d'héroïne est la plupart du temps affectée, et le serait d'autant plus que la dépendance se prolonge. Chez les femmes, il s'agit essentiellement de troubles orgasmiques, qui s'accompagnent parfois d'une aménorrhée. Chez les hommes, les dysfonctions sexuelles portent essentiellement sur la fonction érectile et sur un retard orgasmique. Dans les deux sexes, la libido ou désir sexuel, est significativement diminuée.

A l'inverse, les épisodes de sevrage peuvent être marqués chez l'homme par des périodes d'hypersexualité associés à des orgasmes nocturnes sans stimulation et à des éjaculations prématurées (concernant ce second élément, il peut s'agir d'un retour à l'état de fonctionnement d'avant l'addiction). Ces périodes sont de courte durée et suivies d'un retour au fonctionnement sexuel habituel du sujet.

D'un point de vue purement quantitatif, il n'existe pas de différence d'activité sexuelle entre les femmes dépendantes à l'héroïne et les non dépendantes. En revanche, chez les

hommes, la dépendance à l'héroïne est associée à une fréquence significativement moindre des rapports sexuels ainsi qu'à une moindre activité masturbatoire.

b. Epidémiologie de la dysfonction sexuelle

○ Générale :

Les dysfonctions sexuelles sont très fréquentes en population générale, de façon similaire dans tous les pays occidentaux, tous âges confondus. Elles consistent essentiellement chez l'homme en des problèmes de dysfonction érectile (DE) et d'éjaculation précoce (EP), et chez la femme en des troubles du désir et de la fonction orgasmique.

La DE voit son taux augmenter avec l'âge, tandis que l'EP ne diminue pas avec le temps, contrairement à ce que l'on croyait ; par contre les dysfonctions sexuelles de la femme auraient plutôt tendance à s'améliorer avec l'âge. S'il n'existe pas une relation obligatoire de la satisfaction sexuelle avec la satisfaction de la vie de couple, ces dysfonctions affectent toutefois fortement la qualité de vie et l'estime de soi de beaucoup de sujets qui en sont atteints ; ceci joint à la leur fréquence doit inciter le médecin à s'en préoccuper dans sa pratique.

Les études épidémiologiques concernant la dysfonction sexuelle en Europe ne manquent pas. Toutefois, l'immense majorité de ces investigations concernent exclusivement le sexe masculin, et se focalisent bien souvent sur la sphère organique (fonction érectile et fonction éjaculatoire) et les facteurs de risques somatiques qui y sont associés (pathologies

cardiovasculaires et iatrogénie). Ce n'est ainsi qu'en 2002 que la première étude de grande ampleur intéressant tant les hommes que les femmes est parue.

Elle retrouve chez les hommes une place première des plaintes portant sur le domaine organique, dans un contexte vraisemblable d'abord de la sexualité par ces derniers sur le registre de la performance. Seize pourcent rapportaient ainsi une éjaculation prématurée, quinze pourcent une dysfonction érectile, treize pourcent un manque d'intérêt sexuel et dix pourcent une anorgasmie.

Chez les femmes, on retrouve vingt pourcent de défaut de désir sexuel, dix-huit pourcent d'absence de plaisir sexuel, seize pourcent d'anorgasmie et quatorze pourcent de défaut de lubrification vaginale.

On note par ailleurs que quel que soit le sexe, environ un tiers des patients n'avaient spontanément fait aucune démarche en vue de la résolution de la dysfonction sexuelle. Parmi les deux tiers ayant cherché à résoudre leur problème, seul un tiers s'étaient adressés au corps médical. Le fait que le médecin aie dans l'année précédente abordé le sujet a été identifié comme un facteur significatif majorant ultérieurement l'abord du problème par le ou la patiente.

○ **Epidémiologie de la dysfonction sexuelle iatrogène :**

Nous savons que les effets indésirables portant sur la sphère sexuelle, qu'ils concernent ou non les médications psychotropes, sont un facteur majeur de l'observance thérapeutique. Ces effets indésirables sont également reliés à une diminution significative de la qualité de vie et de l'état de santé perçu.

Les effets indésirables liés aux opiacés stupéfiants, analgésiques et de substitution sont divers, allant des troubles digestifs (nausées, vomissements) aux troubles exocrines (sécheresse muqueuse et hypersudation) en passant par les dysfonctions sexuelles au sens large (troubles de la libido et dysfonctions sexuelles organiques).

Les études récentes rapportent une incidence très variable des dysfonctions sexuelles en rapport avec les opiacés, allant de 11 à 70% en passant parfois par une proportion similaire à celle de la population générale.

c. La dysfonction sexuelle sous méthadone :

Revue de la littérature

L'examen de la dysfonction sexuelle sous méthadone doit être accompagné d'une attention portée aux facteurs associés que sont :

- L'âge
- L'existence de troubles psychiatriques de l'axe I autre que la dépendance.
- L'absence de partenaire sexuel stable
- La prise d'opiacés par le partenaire.

La plupart des études cliniques ayant trait à l'évaluation générale (chez les hommes et les femmes) de la dysfonction sexuelle sous méthadone sont rétrospectives, utilisent des outils non standardisés. Elles sont par ailleurs de faible puissance du fait d'un faible nombre de sujets recrutés.

En 2003, l'étude de PAGIN⁶¹, sur 24 patients traités par méthadone dans le cadre d'une dépendance opiacée, ne retrouve aucune dysfonction sexuelle aggravée ou générée par le TSO pour des posologies journalières allant de 40 à 120 milligrammes, voire rapporte une amélioration libidinale en quelques semaines après traitement.

En 2007, l'étude de QUAGLIO⁶² sur 201 hommes sous TSO montre une fréquence significativement supérieure de la dysfonction érectile avec le traitement méthadone, par rapport à la buprénorphine haut dosage. Les résultats sont également significatifs concernant une moindre incidence du trouble en cas de partenaire stable et de situation sociale convenable.

En 2007 toujours, l'étude de BROWN⁶³, une des rares s'intéressant aux deux sexes, révèle une survenue ou aggravation de dysfonctions sexuelles sous buprénorphine et sous méthadone.

En 2011, l'étude de CHEKURI⁶⁴ portant sur 65 hommes traités par méthadone objective un effet positif déclaré de l'héroïne sur l'éjaculation prématurée, et conclut que la résurgence de ce problème sous traitement est donc un facteur de risque de rechute.

⁶¹ JC Pagin et B Ressuche, « Prévalence des troubles sexuels chez des patients héroïnomanes traités par la méthadone », *Le Flyer*, n° 14 (novembre 2003).

⁶² Quaglio et al., « Erectile dysfunction in male heroin users, receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment ».

⁶³ R.T. Brown et M. Zueldorff, « Opioid substitution with methadone and buprenorphine: sexual dysfunction as a side effect of therapy », *Heroin Addict Relat Clin Probl* 9 (2007): 35–44.

⁶⁴ Venkat Chekuri et al., « Premature ejaculation and other sexual dysfunctions in opiate dependent men receiving methadone substitution treatment », *Addictive behaviors* 37, n° 1 (janvier 2012): 124-126.

Étude	Année	Nombre	COMMENTAIRES
POUCLET et al.	2012	39♂21♀	Les résultats sont présentés dans la quatrième partie de la thèse.
ZHANG et al.	2011	612♂	Survenues de dysfonctions sexuelles corrélées à la dose quotidienne
CHEKURI et al.	2011	65♂	Trois fois plus de dysfonctions sexuelles sous méthadone
HALLINAN et al.	2008	103♂	Dysfonctions sexuelles corrélées à la dose quotidienne
QUAGLIO et al.	2008	201♂	Dysfonctions sexuelles majorées sous méthadone/buprénorphine. Importance des facteurs sociaux.
BROWN et al.	2005	92♂♀	Dysfonctions sexuelles similaires à la population générale sauf sur la sphère organique (corrélée à la dose quotidienne)
TEUSCH et al	1995	37♂	Dysfonctions sexuelles, quelle que soit la dose quotidienne, supérieure au groupe contrôle
SPRING et al	1992	25♂♀	Dysfonctions sexuelles majorées si comorbidité psychiatrique de l'axe I.
WILLENBRING et al	1989	♂	Dysfonctions sexuelles reliées à une augmentation de prolactinémie
LAFISCA et al.	1981	25♂	Augmentation de prolactinémie à 30mg de méthadone/jour
LANGROD et al.	1981	102♂	Les dysfonctions sexuelles font parties des 5 principaux effets indésirables rapportés

CROWLEY et al.	1978	31♂17♀	Dysfonctions sexuelles corrélées à la dose quotidienne
HANBURY et al.	1977	50♂	Les dysfonctions sexuelles sous héroïne s'aggravent sous méthadone
CICERO et al.	1975	29♂	Testostéronémie et volume éjaculatoire moindre sous méthadone par rapport à l'héroïne (NS)

CHAPITRE III

III. ÉLÉMENTS DE NEUROBIOLOGIE

1) Introduction :

Les mécanismes neurobiologiques de gestion du plaisir, de la souffrance et des émotions sont primordiaux pour le bon fonctionnement du sujet. Nous savons que le cerveau addict ne fonctionne pas selon la norme⁶⁵ et l'on peut dès lors présumer que l'altération des mécanismes sus-cités a, en dehors de toute iatrogénie, un effet sur la sexualité des patients.

Malgré des avancées scientifiques, la biologie de la sexualité reste à ce jour relativement méconnue, particulièrement dans le domaine des interactions entre les axes hormonaux et la sphère psychique. La régulation des comportements sexuels fait intervenir des structures anatomiques à la fois du système nerveux central, du système nerveux périphérique (via les réflexes médullaires), ainsi que les fonctions endocrines.

Les pulsions sexuelles sont dans une certaine mesure, liées aux taux des hormones sexuelles. Les concentrations sériques de ces hormones tendent à augmenter vers dix ans pour se stabiliser à un taux maximal vers vingt ans, puis commencer à décroître vers quarante ans. La plupart des patients dépendants aux opiacés engagés dans un traitement par méthadone sont sur le plan biologique dans la période de leur vie où les taux hormonaux sont maximaux.

⁶⁵ C Lançon, « Chapitre 96, Traité d'addictologie sous la direction de Michel Reynaud » (Flammarion, 2006).

2) Neurophysiologie centrale de l'activité sexuelle

La réalisation de l'activité sexuelle implique les effecteurs périphériques qui doivent être fonctionnels, c'est-à-dire bénéficier d'une vascularisation et d'une innervation intactes. L'activité sexuelle implique d'autre part un fonctionnement adéquat des voies, et des centres médullaires et cérébraux impliqués dans sa réalisation.

Chez l'homme, l'érection est un phénomène vasculaire actif faisant intervenir la musculature lisse des corps caverneux. L'innervation parasympathique qui médie l'érection est associée à la mise en jeu d'un neuromédiateur spécifique des corps caverneux : l'oxyde nitrique. Le pénis est maintenu habituellement flaccide par un tonus sympathique inhibiteur, qui doit cesser pour permettre l'érection. La commande périphérique de l'éjaculation est sympathique. Chez la femme, la physiologie de l'excitation génitale féminine est peu connue.

Au niveau central, on commence à repérer les zones du cerveau impliquées dans le déroulement d'une activité sexuelle. Les voies dopaminergiques, voies finales communes mais non exclusives de l'addiction, sont également impliquées dans la genèse du désir. Il semblerait par ailleurs que l'augmentation de concentration intra-synaptique de sérotonine soit associée à une diminution de la libido (comme en témoigneraient les effets indésirables des traitements antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) et à un retard orgasmique.

La physiologie sexuelle nécessite que la testostérone ne soit pas effondrée chez l'homme, mais les variations sensibles de testostérone sérique (qui présente une large plage de normalité en fonction de l'âge et du sexe) ne sont pas significativement corrélées à

l'activité sexuelle. Chez la femme, désir et plaisir sont, à des taux sériques inférieurs, liés au désir et à la satisfaction concernant la vie sexuelle.

Phénomène neurobiologique complexe, la sexualité humaine fait intervenir les structures nerveuses centrales depuis le cortex orbito-frontal gauche jusqu'à la moelle épinière, en passant par l'hypothalamus.

IMPLICATIONS CORTICALES : le cortex orbito-frontal gauche

Les processus cérébraux impliqués dans la diminution ou l'absence du désir sexuel masculin ont été étudiés au cours d'une étude dirigée par l'INSERM. La tomographie par émission de positon (TEP scan) a objectivé un défaut de levée d'inhibition sur des zones corticales chargées de l'émotion et des productions imaginaires.

Ainsi, STOLERU et al. (INSERM de Lyon U483), ont mis en évidence dans une étude clinique cas-témoins que l'activité au niveau du cortex orbito-frontal gauche est maintenue chez les hommes dont le désir est diminué, alors que cette zone est désactivée chez des hommes normaux mis en présence d'images sexuellement évocatrices⁶⁶. La baisse physiologique de l'activité (du flux sanguin) du cortex orbito-frontal gauche correspond à une levée d'inhibition corticale sur les structures responsables de la genèse des émotions et de la production fantasmatique.

A l'inverse, le maintien de cette activité corticale (maintien d'un flux sanguin identique

⁶⁶ Jérôme Redouté et al., « Brain processing of visual sexual stimuli in treated and untreated hypogonadal patients », *Psychoneuroendocrinology* 30, n° 5 (juin 2005): 461-482.

sous stimulation sexuelle) chez les hommes souffrant de dysfonctions sexuelles empêche l'intervention des structures des émotions.

De fait, chez les individus atteints de baisse de la libido, les zones correspondant aux processus émotionnels et d'imagerie motrice sont moins activées que chez les autres.

Les auteurs suggèrent la possibilité d'une action psychothérapeutique sur les dysfonctions sexuelles y compris avec composante organique dès lors que cette inhibition corticale est observée. Cette possibilité d'action psychothérapeutique est sous-tendue par le constat en imagerie de modifications du mode d'activité cérébrale après la prise en charge.

Chez l'Homme, le contrôle de l'activité sexuelle fait donc bien intervenir les structures très supérieures.

IMPLICATIONS HYPOTHALAMIQUES

Le rôle de l'aire préoptique médiane

La région du cerveau la plus fortement impliquée dans l'activité sexuelle du règne animal est une partie de l'hypothalamus : l'aire préoptique médiane. Sa lésion chez le rat abolit le comportement sexuel. D'autre part, les quantités de dopamine augmentent dans cette région spécifique pendant le comportement sexuel. Parallèlement à cette augmentation intrasynaptique, on observe la liaison de la dopamine à un autre récepteur :

- Libérée à faible concentration au tout début de l'excitation sexuelle, la

dopamine permet la levée d'inhibition des réflexes sexuels en se liant au récepteur dopaminergique de type 3.

- Libérée à concentration intermédiaire, si la poursuite de la stimulation sexuelle intervient, la dopamine se lie alors également au récepteur dopaminergique de type 1, permettant le maintien de la fonction érectile chez l'homme.
- Enfin, libérée massivement si l'activité sexuelle se poursuit, la dopamine se lie aux récepteurs dopaminergiques de type 2, provoquant l'éjaculation et inhibant l'érection.

Les recherches biomédicales menées par l'équipe Hull et al.⁶⁷ sur la dysfonction sexuelle portent sur la synthèse d'agonistes et d'antagonistes des récepteurs dopaminergiques de l'aire préoptique médiane. La recherche et la mise au point d'agonistes et d'antagonistes spécifiques de ces sous- types de récepteurs dopaminergiques ouvrent la voie au traitement de l'éjaculation précoce.

Le rôle du noyau paraventriculaire

La seconde structure hypothalamique impliquée dans les comportements sexuels humains est le noyau paraventriculaire. Cette structure anatomique renferme les corps cellulaires des neurones qui synthétisent et libèrent des neuropeptides parmi lesquels on citera

⁶⁷ Elaine M Hull, « Sex, drugs and gluttony: how the brain controls motivated behaviors », *Physiology & behavior* 104, n° 1 (juillet 25, 2011): 173-177.

notamment l'ocytocine et la vasopressine. Chez le rat⁶⁸, les microinjections de produits synthétiques ayant des structures conformationnelles similaires à ces neuropeptides, faites dans le noyau paraventriculaire, provoquent une érection.

Par ailleurs les travaux d'ARGIOLAS et al.⁶⁹ ont montré que les neurones du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus renferment également une enzyme de synthèse du monoxyde d'azote (isoenzyme de type 1, également présente dans les cellules épithéliales). Le monoxyde d'azote est nécessaire au déclenchement et au maintien de l'érection. Les dysfonctions sexuelles chez le rat sont significativement corrélées à un faible taux d'enzyme de synthèse dans le noyau paraventriculaire.

A l'inverse, le taux de monoxyde d'azote dans le noyau paraventriculaire augmente chez le rat mâle mis en présence de femelles réceptives. Une équipe de recherche italienne évoque un rôle sur la commande médullaire de l'activité sexuelle, maillon clef entre les aires corticales et les effecteurs.

IMPLICATIONS MÉDULLAIRES

Les effecteurs de l'activité sexuelle bénéficient d'une innervation médullaire via les plexus lombaire et sacré. Elle représente le carrefour et le site d'intégration des informations nerveuses venant de la périphérie et celles en provenance du système nerveux central qui provoquent la mise en jeu des organes sexuels.

⁶⁸ Elaine M. Hull et Juan M. Dominguez, « SEXUAL BEHAVIOR IN MALE RODENTS », *Hormones and behavior* 52, n° 1 (juin 2007): 45-55.

⁶⁹ Antonio Argiolas et Maria Rosaria Melis, « The role of oxytocin and the paraventricular nucleus in the sexual behaviour of male mammals », *Physiology & behavior* 83, n° 2 (novembre 15, 2004): 309-317.

Chez le rat, l'équipe de NIELSEN et al.⁷⁰ et l'équipe de RAMPIN et al.⁷¹ ont montré qu'il existe, dans la moelle épinière, des fibres nerveuses à ocytocine qui proviennent du noyau paraventriculaire (hypothalamus, système nerveux central) et qui sont en contact direct avec les neurones proérectiles de la moelle épinière. L'ocytocine libérée dans la moelle épinière par ces fibres s'avère être un neuropeptide qui déclenche l'érection chez le rat.

Ces études mettent en évidence cette action en enregistrant des érections provoquées par des injections d'ocytocine dans la moelle épinière. Les auteurs émettent l'hypothèse que, sous réserve de démontrer l'action sélective de l'ocytocine sur l'érection, des applications thérapeutiques seraient envisageables pour restaurer des fonctions sexuelles.

Comparaison mâle-femelle de la fonction sexuelle

Il existe plus de ressemblances que de différences dans l'organisation anatomique, neurochimique et physiologique des réflexes sexuels qui caractérisent l'orgasme chez le mâle et la femelle⁷². La contraction rythmique des muscles striés pelviens au cours de l'orgasme, les changements des rythmes cardiaque et respiratoire et l'augmentation des taux d'ocytocine circulante sont semblables chez l'homme et la femme .

Les différences anatomiques reposent plus sur la quantité d'innervation des organes génitaux et des muscles striés pelviens, quantité corrélée positivement avec la taille et le volume des organes cibles, que sur la nature ou la qualité des réflexes. Chez des rats

⁷⁰ Birte L Nielsen et al., « A mixture of odorant molecules potentially indicating oestrus in mammals elicits penile erections in male rats », *Behavioural brain research* 225, n° 2 (décembre 1, 2011): 584-589.

⁷¹ Olivier Rampin, « [Neural control of erection] », *Journal de la Société de biologie* 198, n° 3 (2004): 217-230.

⁷² Kevin E McKenna, « The neurophysiology of female sexual function », *World journal of urology* 20, n° 2 (juin 2002): 93-100.

anesthésies dont la moelle épinière est sectionnée, la stimulation des fibres sensibles de la région pelvienne provoque également chez le mâle et la femelle des réflexes des organes génitaux (érection-éjaculation chez le mâle, contractions vaginales et utérines chez la femelle) et des muscles striés pelviens. Ces réflexes sont également obtenus dans les deux sexes après ablation des testicules ou des ovaires. Ils apparaissent également après stimulation de l'hypothalamus chez des rats des deux sexes dont la moelle est intacte.

Ces résultats obtenus par McKenna et al. font état de la similarité de ces réponses stéréotypées chez le mâle et la femelle. Les auteurs concluent que les résultats issus des recherches sur l'un des sexes peuvent trouver des applications pour l'autre sexe.

3) Psychobiologie de l'excitation sexuelle

Chez l'homme, l'érection représente un index indiscutable de l'excitation sexuelle. Pourtant, les contextes dans lesquels survient l'érection sont variés et la régulation physiologique de l'érection varie selon ces contextes. Celle-ci peut survenir en présence d'une excitation sexuelle (au cours de l'acte sexuel) ou en son absence (érection nocturne, érection consécutive à la prise d'une drogue ou d'une substance pharmacologique).

Par ailleurs, l'excitation sexuelle ne se traduit pas forcément par l'érection (impuissance, lésions médullaires, castration). La psychobiologie de l'excitation sexuelle, c'est-à-dire l'étude des causes psychiques de cette excitation, a été formalisée par les travaux de SACHS et al.⁷³, qui proposent une classification du comportement sexuel chez l'homme basé sur la nature du contexte et la présence ou non d'érection. Seules les présences simultanées du

⁷³ Benjamin D Sachs, « A contextual definition of male sexual arousal », *Hormones and behavior* 51, n° 5 (mai 2007): 569-578.

contexte adapté et de l'érection permettent la réalisation de l'acte sexuel. La même équipe a démontré chez le rat les mécanismes de l'érection " psychogénique ", c'est-à-dire dont l'origine est psychique. Il s'agit de rats mâles, qui en présence d'une femelle sexuellement attractive mais non accessible, présentent des érections.

Chez la femme, la psychobiologie de l'excitation sexuelle a été très tardivement investie par le champ de la recherche biomédicale. Le désir sexuel féminin n'a donné lieu à aucune étude dans le monde occidental avant 1985 et la promulgation du *Prohibition of Female Circumcision Act 1985*⁷⁴ en Angleterre. Aux Etats-Unis, l'interdiction des mutilations génitales féminines est intervenue dans la plupart des Etats en 1995⁷⁵. La baisse du désir sexuel est la dysfonction la plus fréquemment retrouvée chez les femmes, dans une étude sur 31500 patientes, avec une prévalence de 43%⁷⁶. Les troubles du désir et de l'excitation sexuelle féminine sont nommés Trouble du désir sexuel hypo-actif (HSDD)⁷⁷, la physiopathologie du HSDD reste méconnue.

4) Actions neurobiologiques des opiacés

Les opiacés et molécules opioïdes de synthèse recouvrent un très grand nombre de substances psychoactives (à l'exception du lopéramide) agissant sur quatre types de récepteurs. Les récepteurs aux enképhalines et aux endorphines μ , κ et δ .

⁷⁴ « Prohibition of Female Circumcision Act 1985 », Text, s. d., <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/1985/38/contents>.

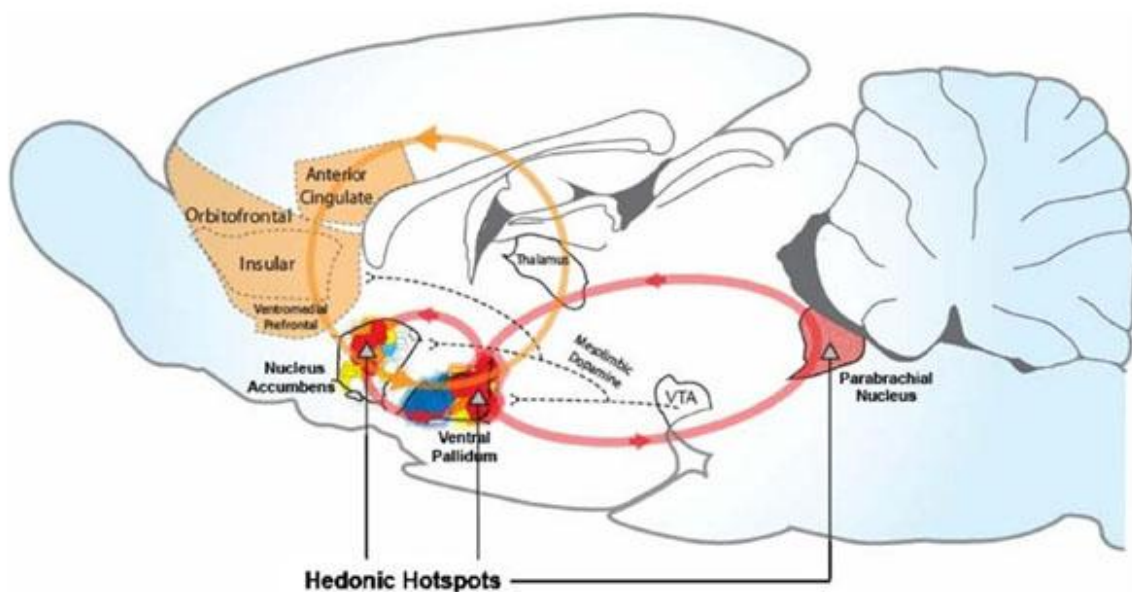
⁷⁵ S Douki Dedieu, « [Female sexual dysfunctions: myths, realities and perspectives] », *L'Encéphale* 36, n° 5 (octobre 2010): 357-358.

⁷⁶ Jan L Shifren et al., « Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates », *Obstetrics and gynecology* 112, n° 5 (novembre 2008): 970-978.

⁷⁷ S. Mimoun, « Qu'est-ce que le trouble du désir sexuel hypo-actif ? », *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 39, n° 1 (janvier 2011): 28-31.

Le système de récompense

Le système de récompense correspond au regroupement fonctionnel de toutes les structures cérébrales qui participent aux renforcements (aire tegmentale ventrale, noyau accumbens, pallidum ventral, septum latéral, cortex préfrontal). Les opioïdes endogènes sont, avec les cannabinoïdes endogènes, les principaux neuromédiateurs de la composante affective des mécanismes de renforcement. La dopamine est le neuromédiateur principal de la composante motivationnelle. Le système des “renforcements / récompenses” est similaire chez tous les mammifères, tant au niveau structurel que fonctionnel. Les structures, les connexions entre les structures, les entrées sensorielles et les sorties motrices ont été conservées au cours de l'évolution.



La composante affective des renforcements dépend d'un nombre limité de petites structures anatomiques que l'équipe de Berridge⁷⁸ a défini en 2008 comme des "hedonic hotspots". Trois points chauds hédoniques d'un volume d'environ 1 cm³, se situent dans le

⁷⁸ Kent C Berridge et Morten L Kringelbach, « Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals », *Psychopharmacology* 199, n° 3 (août 2008): 457-480.

noyau parabrachial, le noyau accumbens et le pallidum ventral. Ces trois sont interconnectées entre elles et intégrées dans le système des “récompenses / renforcements”. C'est dans ces structures très localisées que les opioïdes endogènes interviennent.

Effets des opioïdes endogènes

Les mécanismes de renforcement médiés par les opioïdes endogènes concernent l'apprentissage de réactions motrices et autonomes (salivation, vomissement, piloérection). Ils concernent également l'apprentissage de réactions émotionnelles, et de comportements indispensables à la survie de l'individu et de l'espèce :

- l'apprentissage concernant l'adaptation à l'environnement (mémorisation des emplacements de nourriture ou d'eau, conditionnements aux dangers)
- l'apprentissage des comportements fondamentaux, comme le comportement alimentaire, l'allaitement ou le comportement sexuel⁷⁹⁸⁰.

Renforcements positifs et négatifs

On distingue des renforcements positifs et des renforcements négatifs. Les renforcements positifs provoquent la répétition de l'activité qui a déclenché ces renforcements appétitifs. Les renforcements positifs sont, en général, perçus consciemment comme des sensations de plaisir. Les renforcements négatifs (ou aversifs), provoquent la fuite ou l'évitement de l'activité qui a déclenché ces renforcements aversifs. Les renforcements négatifs sont, en général, perçus consciemment comme des sensations de déplaisir.

⁷⁹ Anders Ågmo, *Functional and Dysfunctional Sexual Behavior: A Synthesis of Neuroscience and Comparative Psychology*, 1^{er} éd. (Academic Press, 2007).

⁸⁰ S WUNSCH, « Rôle et importance des processus de renforcement dans l'apprentissage du comportement de reproduction chez l'Homme » (Ecole Pratique des Hautes Etudes, 2007).

L'expression processus de renforcement désigne les processus neurobiologiques à l'origine de l'apparition ou de l'augmentation de la réaction qui a été renforcée.

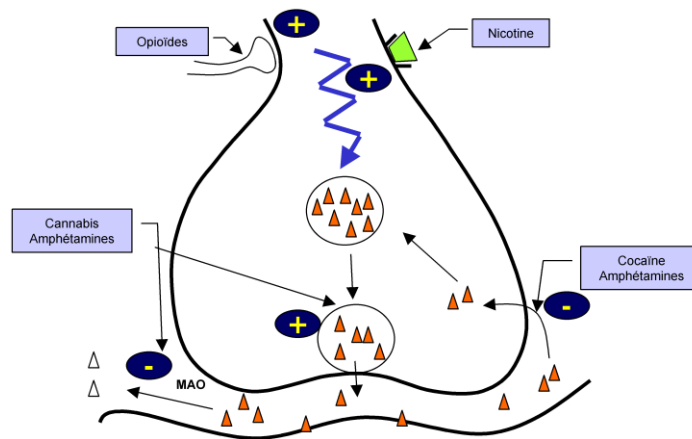
Action des opiacés/opioïdes exogènes

ACTION PSYCHOTROPE :

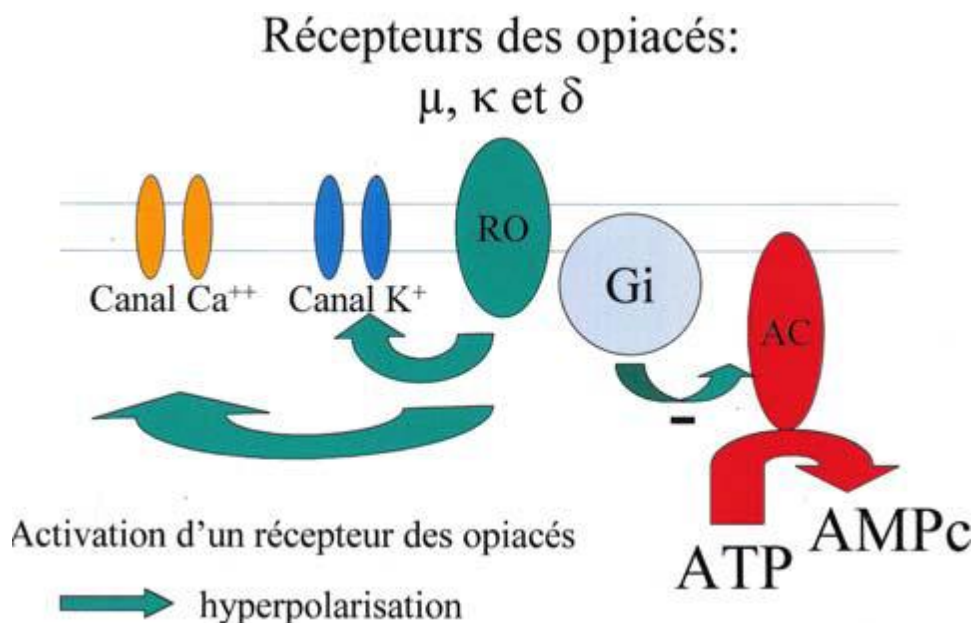
Les opiacés dit exogènes tels que l'héroïne, la morphine ou la méthadone, vont se fixer sur les mêmes récepteurs que les opioïdes endogènes. Ces récepteurs, par l'intermédiaire de seconds messagers, modifient l'ouverture de canaux ioniques et l'excitabilité neuronale. Cette baisse d'excitabilité serait à l'origine de l'effet euphorisant des opiacés et serait médiée par les récepteurs mu et delta. Cet effet euphorisant implique également un autre mécanisme faisant intervenir les inter-neurones inhibiteurs au GABA de l'aire tegmentale ventrale. En se fixant sur leurs récepteurs mu, les opioïdes exogènes provoqueraient une diminution de la quantité de GABA relâché. Or le GABA diminue normalement la quantité de dopamine relâchée dans le noyau accumbens. En inhibant un inhibiteur, les opiacés augmentent donc en bout de ligne la production de dopamine et la sensation de plaisir ressenti.

La prise chronique d'opiacés inhibe la production d'AMPc, inhibition qui est compensée à long terme par d'autres mécanismes de production d'AMPc. Lorsque la disponibilité opiacée vient à manquer, cette capacité accrue de production de l'AMPc est dévoilée et produit l'hyperactivité neuronale et le sentiment de manque.

C'est par l'activation des récepteurs opiacés de l'aire tegmentale ventrale et du nucleus accumbens, ainsi que celle du système dopaminergique méso-limbique que la dépendance psychique aux opiacés s'effectue. Les effets de renforcement positif des opiacés (effets hédoniques) étant induit par cette activation.

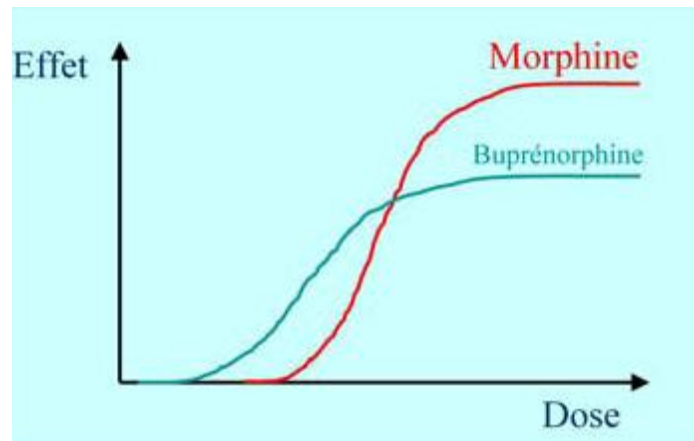


A l'échelon cellulaire, les opiacés (comme la plupart des substances addictives) agissent au niveau de la synapse entre le neurone dopaminergique et sa cellule cible, en opiacés inhibant des neurones GABAergiques inhibiteurs des voies dopaminergiques. Il en résulte une importante libération de dopamine.



A l'échelle moléculaire, les récepteurs des opiacés sont couplés aux protéines G. Leur activation conduit habituellement à une hyperpolarisation du neurone sur lequel ils se trouvent. Les ligands des récepteurs opioïdiques font partie de différentes catégories, schématiquement divisés en trois groupes :

- Les agonistes dont font partie la morphine, la codéine, la péthidine, le fentanyl, la méthadone et le propoxyphène. Chaque produit possède sa sélectivité propre vis à vis des trois récepteurs des opiacés,
- Les agonistes / antagonistes sont des produits qui peuvent être agoniste d'un type de récepteur et antagoniste sur un autre. Ainsi, la nalbuphine et la nalorphine sont antagonistes des récepteurs μ (reversent les effets de la morphine ou de l'héroïne) et agonistes des récepteurs κ (analgésiques). La buprénorphine possède une pharmacologie particulière puisqu'elle est agoniste partielle des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ . La buprénorphine possède une très forte affinité pour les récepteurs μ mais a une activité stimulante intrinsèque plus faible que celle de la morphine et son efficacité maximale est donc moindre. En fait, cette substance se comporte sur les récepteurs μ comme un « agoniste partiel à haute affinité »
- Les antagonistes sont non sélectifs des récepteurs opioïdiques. Ainsi la naloxone et la naltrexone bloquent tous ces récepteurs de manière équipotente.



La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ (plateau maximal inférieur) mais possède une affinité supérieure pour ces mêmes récepteurs par rapport à la morphine (courbe effet/dose).

ACTION NEURO-ENDOCRINIENNE :

Les effets neuroendocriniens des opioïdes sont essentiellement dus à l'activation des récepteurs μ . et on notera que les effets de l'héroïne sont donc dus principalement à l'activation des récepteurs μ :

Diminution de la sécrétion de GnRH, de CRF, de LH, de FSH, d'ACTH, de testostérone, de 17β -œstradiol ; et augmentation de la production de prolactine.

Chez l'homme et dès la maturation sexuelle finale (11-13 ans), la sécrétion normale d'androgènes (testostérone) par les cellules testiculaires de Leydig est régulée par les hormones pituitaires et en premier lieu par l'hormone folliculo-stimulante (FSH). La FSH est elle-même libérée sous l'influence du caractère pulsatile de la sécrétion hypothalamique de GnRH (gonadolibérine). La sécrétion de FSH est par ailleurs régulée par un rétrocontrôle négatif : la sécrétion d'inhibine par les cellules de Sertoli.

L'hypotestostéronémie (portant sur la testostérone plasmatique libre et active, c'est-à-dire non liée aux protéines sériques) induite par les opiacés peut donc intervenir depuis une

action sur la sécrétion hypothalamique de GnRH, sur la sécrétion hypophysaire de FSH, ou directement sur les cellules testiculaires⁸¹. Les opiacés, par interférence avec le système dopaminergique anté-hypophysaire, augmentent par ailleurs la sécrétion de prolactine qui elle-même diminue la production de testostérone.

L'hypotestostéronémie est associée dans certaines études à une diminution du désir sexuel^{82,83,84,85}. Par ailleurs l'administration de testostérone chez les patients souffrant d'une dysfonction sexuelle iatrogène ou non est suivie d'une augmentation du désir sexuel et d'une amélioration de la fonction érectile^{86,87}. Néanmoins d'autres études sont contradictoires et infirment ce lien causal, l'étude de CIOE et al, menée sur 57 hommes usagers d'opiacés ne retrouve pas d'association entre le taux plasmatique de testostérone et la dysfonction érectile⁸⁸.

Chez la femme, et dès la maturation sexuelle, la pulsativité de la sécrétion de GnRH permet une cyclicité des productions de LH et FSH, qui elles-mêmes permettent la production et la libération des œstrogènes et de la progestérone.

Les opiacés interfèrent avec la cyclicité de la production de FSH et d'hormone lutéinisante (LH). L'élévation du taux de prolactine par action des opiacés sur

⁸¹ Harry W Daniell, Robin Lentz, et Norman A Mazer, « Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency », *The journal of pain: official journal of the American Pain Society* 7, n° 3 (mars 2006): 200-210.

⁸² T J Cicero et al., « Function of the male sex organs in heroin and methadone users », *The New England Journal of Medicine* 292, n° 17 (avril 24, 1975): 882-887.

⁸³ P Cushman Jr et M J Kreek, « Methadone-maintained patients. Effect of methadone on plasma testosterone, FSH, LH, and prolactin », *New York state journal of medicine* 74, n° 11 (octobre 1974): 1970-1973.

⁸⁴ J H Mendelson et al., « Effects of acetylmethadol on plasma testosterone », *Clinical pharmacology and therapeutics* 19, n° 3 (mars 1976): 371-374.

⁸⁵ J H Mendelson et N K Mello, « Plasma testosterone levels during chronic heroin use and protracted abstinence. A study of Hong Kong addicts », *Clinical pharmacology and therapeutics* 17, n° 5 (mai 1975): 529-533.

⁸⁶ J Bancroft, « The endocrinology of sexual arousal », *The Journal of endocrinology* 186, n° 3 (septembre 2005): 411-427.

⁸⁷ Revital Amiaz et al., « Testosterone gel replacement improves sexual function in depressed men taking serotonergic antidepressants: a randomized, placebo-controlled clinical trial », *Journal of Sex & Marital Therapy* 37, n° 4 (septembre 2011): 243-254.

⁸⁸ Cioe, Friedmann, et Stein, « Erectile dysfunction in opioid users ».

l'antéhypophyse est une des causes possibles de cette perturbation. Les opiacés font également décroître le taux d'androgènes chez la femme, toutefois le pic d'androgènes en milieu de cycle menstruel n'a pas été relié, dans une publication de 2005, à une augmentation du désir⁸⁹. Les études à ce sujet sont contradictoires et l'administration d'androgènes à des patientes ayant des taux inférieurs à la normale dans deux autres études s'est suivie d'une augmentation du désir sexuel^{90,91}. L'administration d'androgènes chez des femmes présentant des taux sériques d'androgènes normaux s'est suivi d'une augmentation rapide (15 minutes) des signes d'excitation physique⁹².

ACTION NEURO-ENDOCRINIENNE DE LA MÉTHADONE :

Si plusieurs études ont démontré des taux de dysfonctions sexuelles sous traitement méthadone supérieures à ceux de la population générale^{93,94,95,96,97}, aucune étude n'a pu objectiver des modifications significatives sur les taux sériques de testostérone.

L'étude de WILLENBRING et al.⁹⁸, portant sur 15 hommes recevant une dose moyenne de méthadone de 52,7 milligrammes, sur une durée moyenne de 18 mois, a montré

⁸⁹ Bancroft, « The endocrinology of sexual arousal ».

⁹⁰ Wiebke Arlt, « Androgen therapy in women », *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 154, n° 1 (janvier 2006): 1-11.

⁹¹ Glenn D Braunstein et al., « Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial », *Archives of internal medicine* 165, n° 14 (juillet 25, 2005): 1582-1589.

⁹² A Tuiten et al., « Time course of effects of testosterone administration on sexual arousal in women », *Archives of general psychiatry* 57, n° 2 (février 2000): 149-153; discussion 155-156.

⁹³ Cicero et al., « Function of the male sex organs in heroin and methadone users ».

⁹⁴ R Hanbury, M Cohen, et B Stimmel, « Adequacy of sexual performance in men maintained on methadone », *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 4, n° 1 (1977): 13-20.

⁹⁵ M J Kreek, « Medical safety and side effects of methadone in tolerant individuals », *JAMA: the journal of the American Medical Association* 223, n° 6 (février 5, 1973): 665-668.

⁹⁶ G Ragni et al., « Gonadal function in male heroin and methadone addicts », *International journal of andrology* 11, n° 2 (avril 1988): 93-100.

⁹⁷ G Ragni et al., « Semen evaluation in heroin and methadone addicts », *Acta Europaea fertilitatis* 16, n° 4 (août 1985): 245-249.

⁹⁸ M L Willenbring et al., « Psychoneuroendocrine effects of methadone maintenance », *Psychoneuroendocrinology* 14, n° 5 (1989): 371-391.

une hyperprolactinémie. L'étude de BROWN et al.⁹⁹, portant sur 92 hommes traités par méthadone, retrouve des dosages moyens de testostérone et de prolactine dans les limites de la normale. Toutefois, la prolactinémie était pour ces deux études le paramètre le plus souvent anormal dans les échantillons. Les auteurs concluent sur l'indication de réalisation d'une prolactinémie en cas de suspicion de dysfonctions sexuelles iatrogènes sous traitement méthadone.

Chez la femme, une seule étude objective une diminution du taux sérique de testostérone et une élévation de prolactinémie sous traitement méthadone¹⁰⁰. Environ 50% des femmes sous traitement méthadone rapportent une irrégularité menstruelle, toutefois cette irrégularité diminue avec la maintenance du traitement et les auteurs concluent à un effet mineur par rapport à celui de l'héroïnomanie¹⁰¹.

5) Manifestations neuroendocriniennes du virus de l'hépatite C

Le risque d'atteinte hépatique chez les patients héroïnomanes est en premier lieu celui des contaminations virales. Les patients les plus exposés sont ceux qui font un usage parentéral mais des contaminations par voie nasale ont également été documentées^{102,103}.

⁹⁹ Randy Brown et al., « Methadone maintenance and male sexual dysfunction », *Journal of Addictive Diseases* 24, n° 2 (2005): 91-106.

¹⁰⁰ Joseph Cofrancesco Jr et al., « The effects of illicit drug use and HIV infection on sex hormone levels in women », *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 22, n° 5 (mai 2006): 244-251.

¹⁰¹ John Schmittner et al., « Menstrual cycle length during methadone maintenance », *Addiction (Abingdon, England)* 100, n° 6 (juin 2005): 829-836.

¹⁰² Christine Meffre et al., « Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors », *Journal of medical virology* 82, n° 4 (avril 2010): 546-555.

¹⁰³ PY Bello et al., *Phénomènes émergents liés aux drogues en 2004* (OFDT, novembre 2005).

Les contaminations par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et par l'hépatite B ont une prévalence de 5% chez les usagers parentéraux d'opiacés¹⁰⁴. Les contaminations par le virus de l'hépatite C (VHC) sont beaucoup plus fréquentes. La prévalence du VHC chez les usagers de stupéfiants varie selon les études de 43 à 73%¹⁰⁵. L'étude prospective menée par BRUANDET et al.¹⁰⁶ sur 150 patients héroïnomanes séronégatifs pour le VHC a objectivé un taux annuel de séroconversion de 6,7% (soit 10 patients par an). Dans le même temps, aucune séroconversion pour le VIH n'a été constatée. Ceci semble expliqué premièrement par la grande résistance du VHC. L'étude de PAINTSIL¹⁰⁷ et al., menée en 2010, a évalué la viabilité du VHC dans différents types de seringues et à différentes températures. Les résultats ont objectivé une survie variable du virus pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines.

L'évolution de l'hépatite C est chronique et peut être sévère. Une cirrhose peut se développer et se compliquer d'un hépatocarcinome. Les traitements antiviraux (Interféron pegylé retard et ribavirine) sont d'autant plus efficaces chez les usagers d'opiacés que les facteurs pronostiques sont favorables¹⁰⁸ :

- âge jeune et stade peu sévère
- durée courte de l'infection
- prévalence majoritaire du génotype 3 répondant bien au traitement.

¹⁰⁴ C Couzigou, L Escaut, et D Vittecoq, « Pathologies infectieuses dans les addictions », in *Traité*, Flammarion-sciences., 89 (Paris, 2006).

¹⁰⁵ Julien Emmanuelli et Jean-Claude Desenclos, « Harm reduction interventions, behaviours and associated health outcomes in France, 1996-2003 », *Addiction (Abingdon, England)* 100, n° 11 (novembre 2005): 1690-1700.

¹⁰⁶ A Bruandet et al., « [Incidence and risk factors of HCV infection in a cohort of intravenous drug users in the North and East of France] », *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 54 Spec No 1 (juillet 2006): 1S15-11S22.

¹⁰⁷ Elijah Paintsil et al., « Survival of hepatitis C virus in syringes: implication for transmission among injection drug users », *The Journal of infectious diseases* 202, n° 7 (octobre 1, 2010): 984-990.

¹⁰⁸ B Nalpas, « Effets sur le foie de l'alcool, des drogues et des médicaments », in *Traité d'addictologie*, vol. 110, Flammarion-sciences. (Paris, 2006), 726-727.

Les facteurs environnementaux et liés au sujet sont par contre souvent défavorables¹⁰⁹ : co-consommations fréquentes, co-occurrence de troubles psychiatriques. Les comorbidités doivent être explorées avant l'instauration du traitement en raison des effets indésirables de l'interféron portant sur la sphère psychique¹¹⁰ (anxiété, irritabilité, dépression). Le traitement par interféron n'interfère pas avec le traitement de substitution par méthadone et peut être initié conjointement sans modifications posologiques¹¹¹.

L'hépatite C présente des manifestations extra-hépatiques, et notamment des modifications hormonales de l'axe gonadotrope. L'étude cas-témoins de DURAZZO et al¹¹², menée en 2006 sur 10 patients et 16 témoins a montré une asthénotératospermie associée à une baisse des taux sérique d'inhibine et de testostérone. Chez les patients répondeurs au traitement antiviral, les auteurs ont observé une amélioration de ces paramètres après la fin du traitement. En 2010, SAFARINEJAD et al.¹¹³ ont montré chez 82 patients atteints d'une hépatite C des taux significativement inférieurs aux témoins pour la LH, la FSH et la testostérone sériques. Cette étude a également montré une oligosathénotératospermie chez les patients. Ces études doivent être confirmées par d'autres de plus forte puissance mais il semble néanmoins que l'infection par le VHC impacte l'axe hormonal gonadotrope et les fonctions sexuelles.

¹⁰⁹ Ibid.

¹¹⁰ A Schäfer, M Scheurlen, et M R Kraus, « [Managing psychiatric side effects of antiviral therapy in chronic hepatitis C] », *Zeitschrift für Gastroenterologie* 50, n° 10 (octobre 2012): 1108-1113.

¹¹¹ Mark Sulkowski et al., « Peginterferon alfa-2a does not alter the pharmacokinetics of methadone in patients with chronic hepatitis C undergoing methadone maintenance therapy », *Clinical pharmacology and therapeutics* 77, n° 3 (mars 2005): 214-224.

¹¹² Marilena Durazzo et al., « Alterations of seminal and hormonal parameters: An extrahepatic manifestation of HCV infection? », *World journal of gastroenterology: WJG* 12, n° 19 (mai 21, 2006): 3073-3076.

¹¹³ Mohammad Reza Safarinejad, Ali Asghar Kolahi, et Shahrokh Iravani, « Evaluation of semen variables, sperm chromosomal abnormalities and reproductive endocrine profile in patients with chronic hepatitis C », *BJU international* 105, n° 1 (janvier 2010): 79-86.

D'autre part, le traitement par interféron présente des effets indésirables portant sur la sphère sexuelle. L'étude de KRAUS et al¹¹⁴, menée en 2005 sur 34 patients a montré la survenue sous traitement d'une diminution significative de la testostéronémie libre et totale et une augmentation des dysfonctions sexuelles. Une augmentation significative des scores à une échelle de dépression ont également été rapportés. Toutefois aucune corrélation n'a été établie entre la symptomatologie dépressive et la diminution de la testostéronémie. Les auteurs concluent que les dysfonctions sexuelles sous traitement par interféron sont associées, mais de façon non causale, à la fois avec l'hypotestostéronémie et la symptomatologie dépressive.

Au total, l'infection par le VHC et sa prise en charge par les traitements antiviraux sont de possibles facteurs associés à la survenue de dysfonctions sexuelles chez les patients héroïnomanes.

¹¹⁴ M R Kraus et al., « Sexual dysfunction in males with chronic hepatitis C and antiviral therapy: interferon-induced functional androgen deficiency or depression? », *The Journal of endocrinology* 185, n° 2 (mai 2005): 345-352.

CHAPITRE IV

IV. ÉVALUATION PRÉLIMINAIRE

La sexualité des patients traités par méthadone

Cette partie a fait l'objet d'une publication par le Dr O. POUCKET et al.¹¹⁵ dans le *"FLYER : Bulletin de liaison des CSST/CSAPA et CAARUD, médecins et pharmaciens d'officine impliqués dans l'accompagnement des usagers de drogues, services d'addictologie et équipes de liaison, et services de soins en milieu pénitentiaire"* n°48, sept. 2012, p.4-8.

1) Déroulement de l'évaluation

Cette évaluation a été menée sous la direction du Docteur O. POUCKET et à sa consultation dans le Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention aux patients dépendants de Thionville (57), en préambule à l'étude de cohorte. Les patients venant en consultation de renouvellement de leur traitement par méthadone ont été interrogés sur la base du volontariat pour répondre aux questions concernant leur sexualité.

Ce recueil épidémiologique n'interférait pas avec la prise en charge normale des patients et s'est déroulé de façon ouverte avec l'inclusion progressive de patients au fur et à mesure de leur venue en consultation au CSAPA Thionvillois.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- la majorité légale,
- bénéficier d'un traitement par méthadone
- être volontaire pour répondre aux questions concernant la sexualité.

¹¹⁵ O POUCKET, E HIEGEL, J HURSTEL, M BISCH, « Méthadone et dysfonctions sexuelles dans un CSAPA de Moselle », n° 48 (septembre 2012): 4-8.

Les critères d'exclusion étaient :

- l'âge inférieur à 18 ans
- le refus de participation.

Les patients traités par méthadone avaient bénéficiés lors de l'instauration de leur traitement de la recherche d'une comorbidité psychiatrique et de sérologies infectieuses pour le VIH et l'hépatite C.

La passation s'est déroulée en entretien médical. Elle comportait le recueil du statut familial, des dysfonctions sexuelles incluant :

- Une altération de la libido chez les hommes et les femmes,
- Une dysfonction orgasmique chez les hommes et les femmes,
- Une dysfonction érectile chez les hommes.

Chez les patientes, le recueil concernait par ailleurs :

- l'existence ou non d'un suivi gynécologique régulier,
- l'existence ou non d'une contraception et son mode
- l'existence d'une dysménorrhée et son type.
-

2) Résultats :

Soixante patients traités par méthadone dans le cadre de la prise en charge d'une héroïnomanie ont été interrogés. Le groupe femmes comprend 21 patientes et le groupe hommes 39 patients.

Caractéristiques populationnelles :

La moyenne d'âge était de 33,5 ans (31, 5 ans chez les femmes et 35.5 ans chez les hommes). L'échantillon comporte environ un tiers de patientes (35% de femmes et 65%

d'hommes). Ce chiffre correspond au sex ratio habituellement observé dans la population héroïnomane. Deux tiers des patients ont déclarés avoir une vie sexuelle de couple avec un compagnon ou une compagne régulière (76,2% des femmes et 56,4% des hommes).

Sur le plan des comorbidités psychiatriques, 21,7% de l'échantillon souffrait d'une autre pathologie que la dépendance opiacée, dans l'axe I du DSM-IV TR (schizophrénie et troubles anxieux) et 25,0% d'un trouble grave de la personnalité (Axe II du DSM-IV TR). Le taux de co-occurrence d'une dépendance opiacée avec un autre diagnostic psychiatrique DSM – IV TR était au total de 48,0% (52,4% chez les femmes et de 43,6% chez les hommes).

La posologie quotidienne moyenne de méthadone était de 63,3 milligrammes par jour (56,9 milligrammes par jour dans le groupe femmes et 69,7 milligrammes par jour dans le groupe hommes).

10,0% de l'échantillon était séropositif pour le virus de l'hépatite C avec une charge virale détectable (1 seule patiente dans le groupe femme et 5 patients soit 12,8% dans le groupe hommes). Aucune séropositivité pour le VIH n'a été découverte.

Caractéristiques populationnelles	Hommes n=39	Femmes n=21	p
Âge moyen (années)	35,5	31,5	0.2331
Statut : en couple	56,4%	76,2%	0.2938
Comorbidités psychiatriques	43,6%	52,4%	0.7041
- Dont axe I DSMIV TR	25,6%	14,3%	-
- Dont axe II DSMIV TR	17,9%	38,1%	0.1595
Posologie de méthadone/j (mg)	69,7	56,9	0.2594
Séropositivité VHC	12,8%	4,8%	-

L'échantillon de patient est homogène, mais d'éventuelles différences concernant la contamination par le VHC et la co-occurrence de la dépendance opiacée avec un trouble de l'axe I du DSMIV TR n'ont pu être déterminées en raison d'un effectif faible pour ces données.

Dysfonctions sexuelles :

Sur le plan de l'altération de la libido, 45,0% de l'échantillon rapporte une altération (52,4% des femmes et 41,0% chez les hommes); Environ la moitié (53,3%) de l'échantillon est concerné par une dysfonction orgasmique (57,1% des femmes et 51,3% des hommes). Chez les hommes, la dysfonction érectile concerne un tiers (33,3%) de l'échantillon.

Dans le groupe de patientes, il est relevé 38,1% de perturbations du cycle menstruel.

Dysfonctions sexuelles	Hommes n=39	Femmes n=21	p
Altérations de la libido	41,0%	52,4%	0,5678
Dysfonctions orgasmiques	51,3%	57,1%	0.8707

On n'observe ainsi pas de différence significative entre le groupe hommes et le groupe femmes concernant les dysfonctions libidinales et orgasmiques sous traitement méthadone.

Des dosages hormonaux ont été effectués, avec leur accord et dans le cadre de la pratique normale, chez quelques patients pour lesquels des points d'appel cliniques suggéraient un substratum organique à la dysfonction sexuelle (dysménorrhée, facteurs de risques organiques et iatrogènes associés). Ces dosages n'ont pas permis d'objectiver d'hyperprolactinémie sous traitement méthadone.

3) Discussion :

Les études réalisées au sujet des dysfonctions sexuelles dans les populations de patient dépendants aux opiacés sont pour la plupart de faible puissance, possiblement du fait de réticences à aborder le sujet de la part des intervenants de soins. Ces études s'intéressent essentiellement aux hommes et abordent les dysfonctions sexuelles exclusivement sur le plan physique. Elles évaluent la fonction sexuelle masculine au travers de la fonction orgasmique/éjaculatoire et de la fonction érectile.

L'évaluation menée au CSAPA de Thionville nous a permis premièrement de montrer que les femmes sont tout aussi concernées que les hommes par la dysfonction sexuelle iatrogène sous traitement méthadone. D'autre part, cette évaluation montre que la sphère psychique représente une part importante de la perception globale de leur sexualité par les sujets, et qu'il est possible de l'évaluer simplement en pratique clinique habituelle. Les patients de l'échantillon interrogé n'évoquent pas spontanément d'éventuelles dysfonctions sexuelles iatrogènes. La poursuite des recherches est nécessaire pour le développement d'outils permettant une évaluation fiable et reproductible des dysfonctions sexuelles sous traitement par méthadone (et sous opiacés en général).

Les limites de ce recueil préliminaire résident majoritairement dans l'absence d'utilisation d'un outil d'évaluation standardisé et reproductible pour l'évaluation de la dysfonction sexuelle.

C'est ainsi que l'étude qui suit nous a semblé devoir être menée.

CHAPITRE V

V. NOTRE ÉTUDE

1) JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE :

Intérêt de la mise en place de l'étude :

Comme nous l'avons précédemment développé, l'incidence de la dépendance opiacée est relativement faible, comparée aux dépendances alcoolique, tabagique et aux dérivés cannabinoïdes¹¹⁶.

Néanmoins le recours aux opiacés hors prescription médicale est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale du fait d'une morbi-mortalité très importante. On dénombre ainsi en 2011 entre 17000 et 47000 décès imputés à l'usage parentéral d'opioïdes stupéfiants¹¹⁷.

Il est maintenant clairement établi que le traitement de substitution orale par chlorhydrate de méthadone au long cours présente une efficacité sur la réduction des risques associés à la dépendance opiacée. Il permet également une amélioration de la qualité de vie et une prévention de la rechute.

Néanmoins, la substitution orale par méthadone n'est pas dénuée d'effets indésirables connus et rapportés par les patients, parmi lesquels les dysfonctions sexuelles tiennent une place importante puisqu'elles conditionnent l'observance¹¹⁸. D'autre part un défaut de satisfaction sexuelle engage une baisse de qualité de vie perçue par le sujet^{119,120,121,122}.

¹¹⁶ Degenhardt et Hall, « Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease ».

¹¹⁷ Ibid.

¹¹⁸ Michel, « Methadone et troubles de la sexualité - mécanismes et prise en charge ».

¹¹⁹ Eugene F Simopoulos et Anton C Trinidad, « Male erectile dysfunction: integrating psychopharmacology and psychotherapy », *General hospital psychiatry* (octobre 5, 2012).

¹²⁰ Ensieh Fooladi et Susan R Davis, « An update on the pharmacological management of female sexual dysfunction », *Expert opinion on pharmacotherapy* 13, n° 15 (octobre 2012): 2131-2142.

La revue de la littérature sur les dysfonctions sexuelles sous méthadone fait apparaître des manques importants, notamment concernant l'abord des DS féminines. Par ailleurs, les études existantes chez les hommes se sont focalisées sur la sphère sexuelle organique en explorant uniquement la phase d'excitation sexuelle (dysfonction érectile) et les troubles orgasmiques (éjaculation prématurée ou retard à l'éjaculation). La place de la libido semble avoir été totalement écartée.

Originalité d'une nouvelle étude :

Nous avons souhaité avoir un recrutement plus large et donc plus représentatif que la plupart des études déjà réalisées, en nous intéressant aux deux sexes. L'intérêt, à notre sens, de l'étude réside aussi dans un outil d'évaluation standardisé, récent en langue française, qui permet d'avoir une vue globale de la sexualité du sujet (incluant les phénomènes psychobiologiques de phase de désir, d'excitation, et d'orgasme). L'étude a été nommée "SeDIMenT" pour "**Sexual Dysfunctions In Methadone Treatment**".

Hypothèse de recherche

Les traitements par méthadone induisent ou augmentent de façon significative les dysfonctions sexuelles chez les patients usagers d'opiacés stupéfiants. L'amélioration de la qualité de vie sous méthadone est entravée ou annihilée par les dysfonctions sexuelles iatrogènes.

¹²¹ Ian Peate, « Breaking the silence: helping men with erectile dysfunction », *British journal of community nursing* 17, n° 7 (juillet 2012): 310, 312, 314-317.

¹²² M A Abolfotouh et N S al-Helali, « Effect of erectile dysfunction on quality of life », *Eastern Mediterranean health journal = La revue de santé de la Méditerranée orientale = al-Majallah al-šihḥīyah li-sharq al-mutawassiṭ* 7, n° 3 (mai 2001): 510-518.

2) OBJECTIFS :

Objectif principal :

Notre objectif principal est l'évaluation de l'impact clinique du traitement par méthadone sur la survenue ou l'aggravation de dysfonctions sexuelles

Objectifs secondaires :

Cette étude a pour objectifs secondaires :

- l'évaluation de l'impact du traitement par méthadone sur la qualité de vie,
- l'évaluation du lien entre qualité de vie et dysfonctions sexuelles sous traitement méthadone.

Il s'agit d'une étude de cohorte :

- Epidémiologique : observant une population de patients à leur inclusion dans un programme de traitement par méthadone.
- Multicentrique : s'opérant sur les quatre centres de traitement et de soins de l'Intersecteur des Pharmacodépendances de Moselle (Metz) et sur le service de soins aux patients dépendants de Sarreguemines. Un recrutement en Meurthe-et-Moselle est envisagé pour la poursuite de l'étude.
- En ouvert : l'inclusion des patients se fait de façon progressive, lors de leur inclusion dans un programme de traitement par méthadone.

3) MATÉRIEL ET METHODE :

Population étudiée :

Les critères d'inclusion sont : la majorité légale (plus de 18 ans) avec ou sans mesure de protection des biens et de la personne, le littérisme (c'est-à-dire l'accès à la lecture et à la compréhension d'un énoncé simple en français), la dépendance opiacée selon les critères du DSM-IV TR, l'indication posée par un praticien hospitalier d'inclusion dans un programme de traitement méthadone et le consentement du patient à la participation.

Les critères d'exclusion sont : la minorité (moins de 18 ans), l'absence d'accès à la lecture en français, un diagnostic positif portant sur un autre trouble de l'axe I du DSM-IV TR, une grossesse en cours et le recours par le patient à une auto-substitution efficace par méthadone dans les 14 jours précédents. Les critères d'auto-substitution efficaces ont été définis comme la prise d'au moins 0,5 milligrammes de méthadone par kg et par 24 heures, au moins 5 jours par semaine et en l'absence de consommation parallèle d'héroïne.

DESCRIPTION DE L'ÉTUDE :

Cette étude n'interfère pas dans la prise en charge des patients par l'administration d'une thérapeutique médicamenteuse, ni par des prélèvements biologiques. Les patients peuvent conjointement participer à d'autres études. De la même façon à leur sortie de l'étude, les patients ne sont pas soumis à une période d'exclusion vis-à-vis d'une autre étude.

Modalités de recrutement :

L'inclusion dans la cohorte se fait en entretien avec un soignant, dans chaque centre associé au déroulement de l'étude, au fur et à mesure de la venue des patients pour leur inclusion dans un programme de traitement par méthadone. L'inclusion doit se faire avant ou dans les trois jours suivant l'instauration du traitement par méthadone.

Un cahier de recueil de 11 pages numérotées et reliées permet de collecter les données. La visite d'inclusion comprend la vérification des critères d'inclusion et d'exclusion qui sont pour partie des diagnostics médicaux. Ils sont donc soit renseignés au dossier du patient et peuvent être reportés par un soignant paramédical, soit la visite d'inclusion est obligatoirement médicale. Les patients sont informés des modalités de l'étude, à savoir trois visites avec le remplissage de deux questionnaires à chaque visite.

Protocole de passation :

Les deux questionnaires sont à faire remplir par les patients volontaires à chacune des trois visites. Il s'agit donc d'auto-questionnaires. Ils sont remis, ainsi qu'un stylo noir indélébile, et une enveloppe, en salle d'attente dans les centres de consultation ambulatoire et au service dans les centres d'hospitalisation. Les questionnaires sont placés dans l'enveloppe fermée qui est ensuite récupérée par le personnel soignant pour être jointe agrafée au cahier de recueil après avoir porté la date du jour sur l'enveloppe. La durée de la passation est de moins de 5 minutes par questionnaire. Les patients complètent les questionnaires seuls, sans intervention ni aide du personnel soignant.

Les questionnaires sont anonymes et sont utilisés à des fins épidémiologiques. La participation est volontaire et le refus de participation à l'étude ne modifie pas la prise en charge du patient. Il n'existe aucune rémunération du patient pour la participation à l'étude.

Visite d'inclusion :

Elle se déroule avant l'instauration du traitement par méthadone ou dans les trois jours qui suivent son instauration dans les centres de soins participant à l'étude. Après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion et recueil du consentement du patient informé des modalités de l'étude.

La visite d'inclusion recueille :

- la date de naissance et le sexe,
- les antécédents et pathologies associées rapportés par le patient,
- le poids et la taille,
- l'exercice d'une activité professionnelle,
- le statut familial (célibataire, marié, avec ou sans enfants, PACS, vie maritale)
- le domicile (fixe, famille, amis, instable ou sans)
- le statut sérologique déclaratif de moins de 6 mois pour le VIH et le VHC

Visites de suivi :

La deuxième visite a lieu 3 mois après l'inclusion, et la troisième visite a lieu 6 mois après l'inclusion. Elles recueillent les déclarations du patient sur l'observance du traitement par méthadone et la posologie quotidienne de méthadone. Elles recueillent la taille et le poids du patient et la survenue éventuelle d'une grossesse en cours de traitement

Les traitements concomitants tout au long de l'étude sont rapportés sur la page 10 du cahier de recueil. La survenue d'évènements indésirables, tout au long de l'étude, est consignée à la page 11 du cahier de recueil.

Fin et sortie d'étude :

La sortie d'étude correspond à la fin de la troisième visite. Le patient sort de l'étude après le remplissage pour la troisième fois, des deux questionnaires. Les sorties d'étude prématurées peuvent être dues :

- à un évènement indésirable alors consigné dans le cahier de recueil,
- à un refus de poursuivre du patient
- à un patient perdu de vue
- à une violation au protocole de traitement
- à une autre raison à spécifier

En cas de non poursuite après la première visite, les données collectées sont conservées.

Recueil et gestion des données recueillies :

Les patients sont identifiés sur le cahier de recueil par les trois premières lettres de leur nom et les deux premières lettres de leur prénom ainsi que par le numéro du centre de soins dans lequel ils sont suivis. Une liste d'identification de leurs patients inclus est conservée par chacun des centres investigateurs. Chaque centre s'assure de l'anonymat de chacun de ses patients inclus. Aucune information permettant l'identification des personnes autres que ceux règlementairement habilités à détenir cette information et qui seront tenus au secret professionnel.

CRITÈRES DE JUGEMENT :

1) l'Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX[®]) version Française :

Il s'agit d'une échelle d'évaluation globale de la dysfonction sexuelle, créée en 1997 dont il existe une version féminine et une version masculine. Elle est utilisée sous forme d'un auto-questionnaire comportant cinq items pour l'évaluation des dysfonctions sexuelles iatrogènes ou non. Elle vise à donner un reflet global du niveau de satisfaction sexuelle du sujet en quantifiant ses désirs, son excitation sexuelle psychique, et physique, ainsi que sa fonction orgasmique dans la capacité à atteindre l'orgasme et dans la satisfaction qui est associée.

Sa validité en langue anglaise dans la discrimination de dysfonctions sexuelles iatrogènes a été déterminée en 2000 par Cynthia A. Mc Gahuey et al. à l'Université d'Arizona¹²³. L'étude de validation s'est faite sur une population de 108 sujets contrôles et de 58 patients, tous majeurs de plus de 18 ans. L'étude a démontré le caractère reproductible de l'ASEX, une sensibilité de 82% et une spécificité de 90% (Valeur Prédictive Positive de 88% et Valeur Prédictive Négative de 85%).

L'ASEX a été développée devant le constat de l'absence d'outil permettant d'évaluation de façon globale et pluridimensionnelle les dysfonctions sexuelles iatrogènes chez les patients traités par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Les domaines explorés par les cinq questions recouvrent les phases physiologiques de l'acte sexuel et la

¹²³ C A McGahuey et al., « The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity », *Journal of sex & marital therapy* 26, n° 1 (mars 2000): 25-40.

notion de satisfaction consécutive. Tous ces domaines peuvent être impactés par les thérapeutiques médicamenteuses psychotropes^{124,125,126,127}.

La rapidité et la simplicité de l'autoquestionnaire en font un outil intéressant à utiliser dès lors que le patient a accès à la lecture d'un énoncé simple. Son administration par le soignant est également possible, mais nécessite l'intervention d'un seul opérateur dans un souci de reproductibilité. Par ailleurs l'ASEX permet une répétition de l'administration du questionnaire et a fait preuve dans l'étude de fiabilité d'une capacité à démontrer les modifications, en termes d'amendement ou d'aggravation, des dysfonctions sexuelles dans le temps. L'ASEX[®] est applicable sans distinction d'orientation sexuelle du sujet, et sans distinction quant à son statut familial.

Sa traduction Française a été établie et validée par Briki et al., en 2011 à Besançon¹²⁸. La reproductibilité a été jugée excellente, les valeurs prédictives positive et négative évaluées respectivement à 89,66% et 85,33%. La spécificité et la sensibilité de l'ASEX[®] ont été évaluées respectivement à 95,31% et 70,27%.

Chacun des cinq items de l'échelle est coté de 1 à 6, allant de l'hyperfonction (1) à l'hypo-fonction (6), par le sujet, pour un score global allant de 5 à 30. La version féminine et la version masculine diffèrent exclusivement par la troisième question qui concerne la phase

¹²⁴ R J Mathew et M L Weinman, « Sexual dysfunctions in depression », *Archives of sexual behavior* 11, n° 4 (août 1982): 323-328.

¹²⁵ J R Howell et al., « Assessment of sexual function, interest and activity in depressed men », *Journal of affective disorders* 13, n° 1 (août 1987): 61-66.

¹²⁶ E Othmer et S C Othmer, « Evaluation of sexual dysfunction », *The Journal of clinical psychiatry* 48, n° 5 (mai 1987): 191-193.

¹²⁷ L R Derogatis et N Melisaratos, « The DSFI: a multidimensional measure of sexual functioning », *Journal of sex & marital therapy* 5, n° 3 (1979): 244-281.

¹²⁸ M BRIKI et al., « Validation française de l'échelle psychométrique ASEX d'évaluation des troubles sexuels », *en cours* (2011).

d'excitation physique : lubrification vaginale chez la femme ou érection chez l'homme. Une dysfonction sexuelle est signée par :

- Un score total supérieur ou égal à 19,
- Ou la présence d'au moins un item dont la cotation est supérieure ou égale à 5,
- Ou la présence d'au moins trois items dont la cotation est supérieure ou égale à 4.

Une ligne à la fin du questionnaire est destinée à recueillir un éventuel commentaire du patient.

2) Medical Outcome Study - Short Form 12 v.1[®] (SF-12[®]) - version Française :

Il s'agit de la version Française de l'échelle d'évaluation de la qualité de vie élaborée à partir de douze items de l'échelle SF- 36^{®129}.

Tout comme l'ASEX[®], c'est un questionnaire auto-administré. Sa validité en population générale comme dans les échantillons de patients est bien établie, sur une étude de validité sur 2743 personnes en France¹³⁰.

Elle permet d'établir un score de qualité de vie mentale et sociale et un score de qualité de vie physique, un score élevé correspond à un meilleur état de santé. Les scores sont construits de façon à ce que leur moyenne en population générale soit de 50.

¹²⁹ J Ware Jr, M Kosinski, et S D Keller, « A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity », *Medical care* 34, n° 3 (mars 1996): 220-233.

¹³⁰ B Gandek et al., « Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment », *Journal of clinical epidemiology* 51, n° 11 (novembre 1998): 1149-1158.

L'échelle SF-12 évalue huit dimensions de la santé : l'activité physique, limitations dues à l'état physique, douleurs physiques, santé perçue, vitalité, vie relationnelle, limitations dues à l'état psychique et santé psychique perçue.

ANALYSE STATISTIQUE :

Les données ont été saisies à l'aide de masques créés sur le logiciel Epidata 3.1®. La population a été décrite avec les paramètres classiques de statistiques descriptives : moyennes et pourcentages. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées à l'aide du test du χ^2 de Pearson pour les données qualitatives, ou du test de Fischer pour les échantillons inférieur à 5, et du T-Test de Student pour les données quantitatives avec un risque alfa de 0.05.

RÉSULTATS :

30 patients ont été inclus depuis le 27 mars 2012, le recrutement se poursuivra jusqu'à n=100. Le recrutement actuel comporte 26 hommes et 4 femmes. Les résultats portent sur l'analyse des données de la première visite, c'est-à-dire l'évaluation des paramètres avant l'instauration du traitement par méthadone.

Caractéristiques populationnelles simples :

Le recrutement comprend 26 hommes et 4 femmes, soit 86,7% d'hommes. L'âge moyen est de 31,9 ans pour les hommes (allant de 20 à 49 ans) et de 28,75 ans pour les femmes (allant de 25 à 34 ans). La majorité des patients est célibataire et la moitié occupe une activité professionnelle régulière au moment du recrutement. 1 patient est séropositif pour l'hépatite C et pour le VIH.

Caractéristiques populationnelles	Hommes n=26	Femmes n=4	p
Âge moyen (années)	31,9	28,75	0.1407
Activité professionnelle	50%	50%	1
Statut : en couple	25%	42,3%	0.6315
Séropositivité VIH (n)	0	1	
Séropositivité VHC(n)	0	1	

Sur le plan des pathologies associées, un patient est atteint d'une sclérose des corps caverneux (ou maladie de Lapeyronie). Aucun patient n'a rapporté de pathologie cardiovasculaire

Résultats du questionnaire ASEX[®] :

Le score moyen à l'Arizona Sexual Experiences Scale est de 15,68. Les scores moyens pour chacune des questions sont les suivants :

Questions	Score moyen	Scores pathologiques (≥5)	Hypofonction (≥4)
Pulsions sexuelles	3,53	16,7%	46,7%
Excitation psychique	3,03	6,7%	26,7%
Excitation physique	2,90	3,3%	20%
Fonction orgasmique	2,97	6,7%	36,7%
Satisfaction	3,07	13,3%	23,3%

Selon les critères de détermination de l'ASEX (score total ≥ 19 , ou un item ≥ 5 , ou trois items ≥ 4) : 8 patients soit 26,7% de l'échantillon sont retenus pour une dysfonction sexuelle. La fonction la plus concernée par l'hypofonctionnement est la phase de désir sexuel.

La fonction la mieux conservée est la phase d'excitation physique (érection chez l'homme et lubrification vaginale chez la femme).

Résultats sur la qualité de vie – questionnaire SF-12® :

Avant l'instauration du traitement par méthadone 80% des patients recrutés jugent leur état de santé bon ou très bon, 20% le jugent médiocre ou mauvais.

ÉTAT DE SANTÉ PERÇUE	n(%)
très bon	3.3%
bon	76.7%
médiocre	13.3%
mauvais	6.7%

Sur le plan physique, 73,3% de l'échantillon ne s'estime pas en temps réel limité dans les activités de la vie quotidienne, tandis que 26,7% rapportent une limitation. Sur le plan émotionnel, 56,7% des patients rapportent avoir accompli moins de choses qu'espéré au cours des 4 dernières semaines (43,3% des patients ne rapportent donc aucune difficulté sur ce plan). 53,3% de l'échantillon déclare avoir eu des difficultés d'attention et de concentration au cours des 4 dernières semaines pour la réalisation des tâches quotidiennes.

SF-12®	oui	non
Limitations physiques	26,7%	73,3%
Limitations émotionnelles		
difficultés de réalisation	56,7%	43,3%
difficultés d'attention	53,3%	46,7%

Sur le plan de la vie sociale et relationnelle, 40% des patients rapportent une gêne "de temps en temps", 33,3% "une bonne partie du temps" et 16,7% jamais. Seul un patient s'est estimé gêné en permanence dans sa vie sociale et deux patients jamais.

Limitations sociales	n(%)
en permanence	3,3%
une bonne partie du temps	33,3%
de temps en temps	40%
rarement	16,7%
jamais	6.7%

DISCUSSION

Les chiffres de dysfonction sexuelle retrouvés avant l'instauration du traitement par méthadone ne permettent pas de déterminer l'étiologie de ces dysfonctions. Cependant l'examen des pathologies associées et antécédents facteurs de risque pour les dysfonctions sexuelles organiques ne retrouve l'existence d'un facteur organique caractérisé, que chez deux patients (maladie de Lapeyronie chez l'un et séropositivité VHC et VIH chez l'autre).

La dysfonction sexuelle porte majoritairement sur la sphère pulsionnelle de la sexualité. Ceci s'explique par le caractère multifactoriel des dysfonctions libidinales, incluant notamment le phénomène de centration psychique sur l'héroïne, et donc le désintérêt relatif global vis-à-vis de la sexualité. Néanmoins, l'excitation physique des patients, précédant le déroulement d'une activité sexuelle ou postulant de sa réalisation, est le domaine le mieux conservé dans notre échantillon de patients héroïnomanes. Sur le plan des fonctions

orgasmiques, elles semblent essentiellement concernées par une hypofonction. Cette hypofonction se traduit essentiellement par un retard à l'orgasme dans les deux sexes. Ce retard peut être appréhendé de façon différente chez les hommes et chez les femmes. Ainsi la satisfaction liée à l'orgasme, lorsqu'il est accessible, est dans notre échantillon cotée plus favorablement que les capacités à atteindre un orgasme. Ce résultat s'entend dans un contexte sociétal de perception de la sexualité par les hommes sur le registre de la performance : Le retard à l'orgasme n'est vraisemblablement pas perçu comme un critère de diminution de la satisfaction. En revanche, lorsque l'orgasme n'est pas atteint, on suppose que le niveau de satisfaction diminue.

Sur le plan de la qualité de vie et de la santé perçue, une forte proportion de l'échantillon s'estime en bonne ou très bonne santé. Ceci peut traduire d'une part l'amélioration globale de l'état de santé de la population des usagers d'héroïne, en lien notamment avec la politique de réduction des risques par la sensibilisation à l'usage de matériel stérile et jetable. Ceci peut également traduire une composante de déficit de considération pour leur corps et pour leur santé d'une manière générale.

Limites de l'étude

Notre étude comporte de nombreuses limites :

Les deux questionnaires utilisés (ASEX[®] et SF-12[®]) présentent l'avantage d'être remplis en quelques minutes, ce qui permet d'assurer un remplissage attentif par le patient dont la compliance peut diminuer avec la longueur des questionnaires. L'administration sous forme d'auto-questionnaires remis dans une enveloppe cachetée permet dans une certaine mesure de préserver les résultats de biais de suivi et d'un manque de reproductibilité inter-

opérateurs. Cependant l'évaluation des dysfonctions sexuelles reste subjective et l'on peut supposer que la qualité de la relation de confiance entre le médecin et le patient influence les résultats.

Les biais de confusion, en l'absence de groupe témoin sont nombreux, les dysfonctions sexuelles sont souvent multifactorielles et seule la réévaluation programmée des patients et éventuellement la constitution d'un groupe contrôle, pourront atténuer ce biais.

La détermination des dysfonctions sexuelles avant l'instauration du traitement par méthadone ne reflète pas strictement, au-delà des facteurs de confusion, l'état des dysfonctions sexuelles sous héroïne. En effet, nous avons été confronté au fait que de nombreux patients consommaient de façon répétée de la méthadone procurée sur les marchés illégaux. L'exclusion des patients dont on présumait qu'ils étaient correctement auto-substitués a limité cet écueil mais les usagers épisodiques de méthadone ont été inclus. En l'absence d'études de forte puissance témoignant d'une relation entre la posologie quotidienne de méthadone et la survenue de dysfonction sexuelles, les critères d'exclusion ont été portés au seuil de 0.5mg/kg/jour de méthadone ≥ 5 jours par semaine et en l'absence d'une consommation parallèle d'héroïne.

L'exclusion des patients présentant un autre trouble de l'axe I du DSM IV TR que l'héroïnomanie a considérablement réduit le recrutement. Les CSAPA et à fortiori les unités d'hospitalisations accueillent une forte proportion de patients présentant des troubles co-occurents. Par ailleurs, une baisse des demandes et une baisse parallèle des indications d'instauration de traitement par méthadone est intervenue durant la période de recrutement, en lien avec des facteurs non maîtrisables de disponibilité de la méthadone sur les marchés illégaux.

L'ensemble du recueil de données est déclaratif y compris les statuts sérologiques des patients et aucun prélèvement biologique n'a été réalisé dans le cadre de l'étude compte tenu de la nécessité dans ce cas de déposer le protocole devant le Comité de Protection des Personnes et en l'absence de financement pour le matériel, le prélèvement, l'acheminement et l'analyse des liquides biologiques.

On peut également se poser la question d'un recrutement des patients pour lesquels l'instauration d'un traitement de substitution opiacée par buprénorphine haut dosage (associée ou non à la naloxone) était indiquée. Toutefois les dispositions légales plus souples permettant une prescription par tout médecin laissent supposer un biais d'échantillonnage si le recrutement se fait exclusivement en centre de soins spécialisé.

PERSPECTIVES :

Si la poursuite de l'étude permet d'objectiver la persistance, la survenue ou l'aggravation de dysfonctions sexuelles chez les patients bénéficiant d'un traitement par méthadone, elle pourrait déboucher sur d'autres études de plus forte puissance avec un recrutement plus large, incluant toutes les thérapeutiques de substitution opiacée. Une meilleure évaluation des dysfonctions sexuelles iatrogènes liées aux traitements opiacés est nécessaire. Elle pourrait également permettre la mise en place d'études clinique pour l'évaluation de thérapeutiques pharmacologiques et psychothérapeutiques.

Actuellement, il n'existe pas de données spécifiques et contrôlées permettant d'évaluer l'efficacité des thérapeutiques de la dysfonction sexuelle iatrogène. En revanche, l'efficacité de différentes méthodes dans les troubles sexuels en général a été démontrée et est possiblement transposable à cette situation clinique particulière.

Les thérapeutiques possibles sont diverses et on note :

- la prescription chez l'homme d'inhibiteurs de la phosphodiesterase (sildenafil, vardénafil, tadalafil),
- la prescription dans les deux sexes d'androgènes transdermiques,
- une adaptation du traitement lorsqu'elle est possible sous la forme d'une réduction posologique prudente et ne majorant pas le risque de rechute (en l'absence de données confirmées sur une relation dose-effet),
- une prise en charge psychothérapeutique plus spécifique en sexothérapie.
- Enfin, dans les cas où la dysfonction sexuelle iatrogène est avérée et engage une mauvaise observance et la possible sortie du protocole de traitement, le remplacement de la méthadone par la buprénorphine.

CONCLUSION

L'étude des dysfonctions sexuelles est un sujet qui a connu un développement asymétrique chez la femme et chez l'homme. La création d'outils d'évaluation a permis de mieux appréhender les dysfonctions sexuelles qu'elles soient iatrogènes ou non. En parallèle, le développement en France du traitement de substitution par méthadone a permis une réduction des risques et une amélioration de l'état de santé de la population dépendante aux opiacés.

Les usagers d'héroïne constituent une population particulièrement exposée à la survenue de dysfonctions sexuelles. En effet, premièrement les opiacés eux-mêmes semblent avoir un effet biologique globalement délétère sur la satisfaction sexuelle. Deuxièmement le phénomène de centration sur le produit qui accompagne la dépendance opiacée favorise probablement la baisse d'intérêt pour la sexualité. Enfin, l'infection par le virus de l'hépatite C, dont la prévalence est forte dans cette population, et son traitement ont eux aussi des effets délétères sur la sexualité.

Les dysfonctions sexuelles iatrogènes sont un facteur important de la mauvaise observance thérapeutique. On peut supposer que la iatrogénie sexuelle du traitement par méthadone n'échappe pas cette règle. L'évaluation en pratique clinique semble en conséquence être un élément nécessaire. Les données confirmées en terme de thérapeutique concernent actuellement exclusivement la iatrogénie sexuelles d'autres traitements psychotropes mais elles pourraient être, en partie au moins, transposables au cas du traitement par méthadone.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abolfotouh, M A, et N S al-Helali. « Effect of erectile dysfunction on quality of life ». *Eastern Mediterranean health journal = La revue de santé de la Méditerranée orientale = al-Majallah al-ṣ iḥ ḥ īyah li-sharq al-mutawassiṭ* 7, n° 3 (mai 2001): 510-518.
2. Aggrawal, A. *Narcotic Drugs*. National Book Trust India., 1995.
3. Ågmo, Anders. *Functional and Dysfunctional Sexual Behavior: A Synthesis of Neuroscience and Comparative Psychology*. 1^{er} éd. Academic Press, 2007.
4. Amiaz, Revital, Harrison G Pope Jr, Thomas Mahne, John F Kelly, Brian P Brennan, Gen Kanayama, Mark Weiser, James I Hudson, et Stuart N Seidman. « Testosterone gel replacement improves sexual function in depressed men taking serotonergic antidepressants: a randomized, placebo-controlled clinical trial ». *Journal of Sex & Marital Therapy* 37, n° 4 (septembre 2011): 243-254.
5. ANAES, et Fédération Française d Addictologie. *Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution*. ENS Lyon, juin 2004.
6. Argiolas, Antonio, et Maria Rosaria Melis. « The role of oxytocin and the paraventricular nucleus in the sexual behaviour of male mammals ». *Physiology & behavior* 83, n° 2 (novembre 15, 2004): 309-317.
7. Arlt, Wiebke. « Androgen therapy in women ». *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 154, n° 1 (janvier 2006): 1-11.
8. Associati, American Psychiatric. *Mini-DSM-IV-TR*. Elsevier Masson, 2010.
9. Augé-Caumon, MJ, JF Bloesch-Lainé, W Lowenstein, et A Morel. *L'accès à la méthadone en France - Bilan et recommandations*, mars 2002.
10. Bancroft, J. « The endocrinology of sexual arousal ». *The Journal of endocrinology* 186, n° 3 (septembre 2005): 411-427.
11. Baumann, M. *Psychotropes et dépendances - Profil des consommateurs*, mai 2001.
12. Bello, PY, A Toufik, M Gandilhon, et I Evrard. *Phénomènes émergents liés aux drogues en 2004*. OFDT, novembre 2005.

13. Berridge, Kent C, et Morten L Kringelbach. « Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals ». *Psychopharmacology* 199, n° 3 (août 2008): 457-480.
14. Bitter, Istvan, Dora Filipovits, et Pal Czobor. « Adverse reactions to duloxetine in depression ». *Expert opinion on drug safety* 10, n° 6 (novembre 2011): 839-850.
15. Bonierbale, Mireille, Christophe Lançon, et Jean Tignol. « The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France ». *Current medical research and opinion* 19, n° 2 (2003): 114-124.
16. Braunstein, Glenn D, Dale A Sundwall, Molly Katz, Jan L Shifren, John E Buster, James A Simon, Gloria Bachman, et al. « Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial ». *Archives of internal medicine* 165, n° 14 (juillet 25, 2005): 1582-1589.
17. BRIKI, M, P VANDEL, E HAFFEN, et P SECHTER. « Validation française del'échelle psychométrique ASEX d'évaluation des troubles sexuels ». *en cours* (2011).
18. Brown, R.T., et M. Zueldorff. « Opioid substitution with methadone and buprenorphine: sexual dysfunction as a side effect of therapy ». *Heroin Addict Relat Clin Probl* 9 (2007): 35-44.
19. Brown, Randy, Stacey Balousek, Marlon Mundt, et Michael Fleming. « Methadone maintenance and male sexual dysfunction ». *Journal of Addictive Diseases* 24, n° 2 (2005): 91-106.
20. Bruandet, A, D Lucidarme, A Decoster, D Illef, J Harbonnier, C Jacob, C Delamare, et al. « [Incidence and risk factors of HCV infection in a cohort of intravenous drug users in the North and East of France] ». *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 54 Spec No 1 (juillet 2006): 1S15-11S22.
21. Canarelli, Thiphaine, et Anaëlle Coquelin. *Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés*. OFDT, décembre 2010.
22. Caplehorn, J R, et M W Ross. « Methadone maintenance and the likelihood of risky needle-sharing ». *The International journal of the addictions* 30, n° 6 (mai 1995): 685-698.
23. Carnwath, Tom. *Heroin Century*. Routledge, 2002.

24. Chekuri, Venkat, David Gerber, Adam Brodie, et Rajeev Krishnadas. « Premature ejaculation and other sexual dysfunctions in opiate dependent men receiving methadone substitution treatment ». *Addictive behaviors* 37, n° 1 (janvier 2012): 124-126.

25. *Chlorhydrate de Méthadone AP-HP*. Mentions légales - Avis de transparence et textes légaux, octobre 2007.

26. Cicero, T J, R D Bell, W G Wiest, J H Allison, K Polakoski, et E Robins. « Function of the male sex organs in heroin and methadone users ». *The New England Journal of Medicine* 292, n° 17 (avril 24, 1975): 882-887.

27. Cioe, Patricia A, Peter D Friedmann, et Michael D Stein. « Erectile dysfunction in opioid users: lack of association with serum testosterone ». *Journal of Addictive Diseases* 29, n° 4 (octobre 2010): 455-460.

28. Cofrancesco, Joseph, Jr, Nina Shah, Khalil G Ghanem, Adrian S Dobs, Robert S Klein, Kenneth Mayer, Paula Schuman, David Vlahov, et Anne M Rompalo. « The effects of illicit drug use and HIV infection on sex hormone levels in women ». *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 22, n° 5 (mai 2006): 244-251.

29. *Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance*. Genève: OMS, 1970.

30. Couzigou, C, L Escaut, et D Vittecoq. « Pathologies infectieuses dans les addictions ». In *Traité*. Flammarion-sciences. 89. Paris, 2006.

31. Cushman, P, Jr, et M J Kreek. « Methadone-maintained patients. Effect of methadone on plasma testosterone, FSH, LH, and prolactin ». *New York state journal of medicine* 74, n° 11 (octobre 1974): 1970-1973.

32. Dale, P, JA George, et D Fitzpatrick. *Neurosciences*. 3ème éd. Deboeck, 2004.

33. Daniell, Harry W, Robin Lentz, et Norman A Mazer. « Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency ». *The journal of pain: official journal of the American Pain Society* 7, n° 3 (mars 2006): 200-210.

34. Degenhardt, Louisa, et Wayne Hall. « Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease ». *Lancet* 379, n° 9810 (janvier 7, 2012): 55-70.

35. Déglon, JJ. *Bilan de quarante ans de traitement de substitution par méthadone*. Fondation Phenix, 2008.
36. Demyttenaere, K. « Compliance during treatment with antidepressants ». *Journal of affective disorders* 43, n° 1 (mars 1997): 27-39.
37. Derogatis, L R, et N Melisaratos. « The DSFI: a multidimensional measure of sexual functioning ». *Journal of sex & marital therapy* 5, n° 3 (1979): 244-281.
38. Dole, V P, et M E Nyswander. « Heroin addiction--a metabolic disease ». *Archives of internal medicine* 120, n° 1 (juillet 1967): 19-24.
39. Dole VP, Nyswander M. « A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: A clinical trial with methadone hydrochloride ». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 193, n° 8 (août 23, 1965): 646-650.
40. Douki Dedieu, S. « [Female sexual dysfunctions: myths, realities and perspectives] ». *L'Encéphale* 36, n° 5 (octobre 2010): 357-358.
41. Dumoulié, Camille. *Les Theatres de la cruauté*. Desjonquères, 2000.
42. Durazzo, Marilena, Alberto Premoli, Cataldo Di Bisceglie, Angela Bertagna, Emanuela Faga, Giampaolo Biroli, Chiara Manieri, Simona Bo, et Gianfranco Pagano. « Alterations of seminal and hormonal parameters: An extrahepatic manifestation of HCV infection? » *World journal of gastroenterology: WJG* 12, n° 19 (mai 21, 2006): 3073-3076.
43. Emmanuelli, Julien, et Jean-Claude Desenclos. « Harm reduction interventions, behaviours and associated health outcomes in France, 1996-2003 ». *Addiction (Abingdon, England)* 100, n° 11 (novembre 2005): 1690-1700.
44. Fooladi, Ensieh, et Susan R Davis. « An update on the pharmacological management of female sexual dysfunction ». *Expert opinion on pharmacotherapy* 13, n° 15 (octobre 2012): 2131-2142.
45. Gandek, B, J E Ware Jr, N K Aaronson, J Alonso, G Apolone, J Bjorner, J Brazier, et al. « Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment ». *Journal of clinical epidemiology* 51, n° 11 (novembre 1998): 1149-1158.
46. Giami, Alain. « Fonction sexuelle masculine et sexualité féminine. Permanence des représentations du genre en sexologie ». *Communications*, n° 81 (avril 2007): 135-151.

47. Gregorian, Razmic S, Katharine A Golden, Asena Bahce, Clifford Goodman, W Jacqueline Kwong, et Zeba M Khan. « Antidepressant-induced sexual dysfunction ». *The Annals of pharmacotherapy* 36, n° 10 (octobre 2002): 1577-1589.
48. Hanbury, R, M Cohen, et B Stimmel. « Adequacy of sexual performance in men maintained on methadone ». *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 4, n° 1 (1977): 13-20.
49. Henriët, B, et T Roumeguère. « [Erectile dysfunction: conservative treatment and new approaches] ». *Revue médicale de Bruxelles* 33, n° 3 (juin 2012): 146-152.
50. Howell, J R, C F Reynolds 3rd, M E Thase, E Frank, J R Jennings, P R Houck, S Berman, E Jacobs, et D J Kupfer. « Assessment of sexual function, interest and activity in depressed men ». *Journal of affective disorders* 13, n° 1 (août 1987): 61-66.
51. Hull, Elaine M. « Sex, drugs and gluttony: how the brain controls motivated behaviors ». *Physiology & behavior* 104, n° 1 (juillet 25, 2011): 173-177.
52. Hull, Elaine M., et Juan M. Dominguez. « SEXUAL BEHAVIOR IN MALE RODENTS ». *Hormones and behavior* 52, n° 1 (juin 2007): 45-55.
53. International, Ishi Press, William Masters, et Virginia E. Johnson. *Human Sexual Response*. Ishi Press International, 2010.
54. Jacob, S, et M Hautekeete. « L'alexithymie : déficit structurel ou adaptation fonctionnelle » 157. *Annales médico-psychologiques* (s. d.): p. 153-158.
55. Jardin, Alain, Patrice Queneau, et François Giuliano. *Progrès thérapeutiques : la médicalisation de la sexualité en question*. John Libbey Eurotext, 2000.
56. Kaplan, Helen Si. *New Sex Therapy: Active Treatment Of Sexual Dysfunctions*. Psychology Press, 1974.
57. Kempfer, J. « Comment les usagers vivent les effets des opiacés sur leur sexualité ». *SWAPS*, n° 52 (2008): 16-18.
58. ———. « Sexe, opium et morphine dans la littérature et l'histoire ». *SWAPS*, n° 52 (2008): 12-15.

59. Kraus, M R, A Schäfer, T Bentink, M Scheurlen, B Weissbrich, O Al-Taie, et J Seufert. « Sexual dysfunction in males with chronic hepatitis C and antiviral therapy: interferon-induced functional androgen deficiency or depression? » *The Journal of endocrinology* 185, n° 2 (mai 2005): 345-352.

60. Kreek, M J. « Medical safety and side effects of methadone in tolerant individuals ». *JAMA: the journal of the American Medical Association* 223, n° 6 (février 5, 1973): 665-668.

61. Lançon, C. « Chapitre 96, Traité d'addictologie sous la direction de Michel Reynaud ». Flammarion, 2006.

62. Lewis, Eric. *Black Opium: An Account of a « Morally Indefensible » Trade in « This Horrible Drug, » with an Appeal to the Churches in Great and Greater Britain to Unite in One Great Concerted Effort, Calling Upon Our Country to Pay the Price of a God-honouring Ending*. Marshall Bros., 1910.

63. Lucas-Championnière, Just. *Journal de médecine et de chirurgie pratiques: à l'usage des médecins praticiens*. s.n., 1838.

64. Mathew, R J, et M L Weinman. « Sexual dysfunctions in depression ». *Archives of sexual behavior* 11, n° 4 (août 1982): 323-328.

65. McGahuey, C A, A J Gelenberg, C A Laukes, F A Moreno, P L Delgado, K M McKnight, et R Manber. « The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity ». *Journal of sex & marital therapy* 26, n° 1 (mars 2000): 25-40.

66. McKenna, Kevin E. « The neurophysiology of female sexual function ». *World journal of urology* 20, n° 2 (juin 2002): 93-100.

67. Meffre, Christine, Yann Le Strat, Elisabeth Delarocque-Astagneau, Frédéric Dubois, Denise Antona, Jean-Marie Lemasson, Josiane Warszawski, et al. « Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors ». *Journal of medical virology* 82, n° 4 (avril 2010): 546-555.

68. Mendelson, J H, C E Inturrisi, P Renault, et E C Senay. « Effects of acetylmethadol on plasma testosterone ». *Clinical pharmacology and therapeutics* 19, n° 3 (mars 1976): 371-374.

69. Mendelson, J H, et N K Mello. « Plasma testosterone levels during chronic heroin use and protracted abstinence. A study of Hong Kong addicts ». *Clinical pharmacology and therapeutics* 17, n° 5 (mai 1975): 529-533.

70. Merlin, Mark D. *On the Trail of the Ancient Opium Poppy*. Fairleigh Dickinson Univ Pr, 1984.
71. Metzger, David S., George E. Woody, et Charles P. O'Brien. « Drug Treatment as HIV Prevention: A Research Update ». *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999) 55, n° Suppl 1 (décembre 1, 2010): S32-S36.
72. Meyers, C. *Mythologies, histoires, actualités des drogues*. Harmattan, 2007.
73. Michel, L. « Methadone et troubles de la sexualité - mécanismes et prise en charge ». *SWAPS*, n° 52 (2008): 9-11.
74. Mimoun, S. « Qu'est-ce que le trouble du désir sexuel hypo-actif ? » *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 39, n° 1 (janvier 2011): 28-31.
75. Morel, A. « Bases cliniques et conceptuelles des soins en addictologie ». *Oppelia* (avril 2007).
76. Morel, Alain, Jean-Pierre Couteron, et Patrick Fouilland. *L'Aide-mémoire d'addictologie: en 46 notions*. Dunod, 2010.
77. Nalpas, B. « Effets sur le foie de l'alcool, des drogues et des médicaments ». In *Traité d'addictologie*, 110:726-727. Flammarion-sciences. Paris, 2006.
78. Nielsen, Birte L, Nathalie Jérôme, Audrey Saint-Albin, Catherine Thonat, Christine Briant, Franck Boué, Olivier Rampin, et Yves Maurin. « A mixture of odorant molecules potentially indicating oestrus in mammals elicits penile erections in male rats ». *Behavioural brain research* 225, n° 2 (décembre 1, 2011): 584-589.
79. Nunes, Luciana Vargas Alves, Hugo Cogo Moreira, Denise Razzouk, Sandra Odebrecht Vargas Nunes, et Jair De Jesus Mari. « Strategies for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction and/or hyperprolactinemia among patients of the schizophrenia spectrum: a review ». *Journal of sex & marital therapy* 38, n° 3 (2012): 281-301.
80. Othmer, E, et S C Othmer. « Evaluation of sexual dysfunction ». *The Journal of clinical psychiatry* 48, n° 5 (mai 1987): 191-193.
81. Pacheco, et M Esteves. « A study of the sexuality of opiate addicts ». *Journal of Sex & Marital Therapy* 28, n° 5 (décembre 2002): 427-437.

82. Pagin, JC, et B Ressuche. « Prévalence des troubles sexuels chez des patients héroïnommes traités par la méthadone ». *Le Flyer*, n° 14 (novembre 2003).
83. Paintsil, Elijah, Huijie He, Christopher Peters, Brett D Lindenbach, et Robert Heimer. « Survival of hepatitis C virus in syringes: implication for transmission among injection drug users ». *The Journal of infectious diseases* 202, n° 7 (octobre 1, 2010): 984-990.
84. Peate, Ian. « Breaking the silence: helping men with erectile dysfunction ». *British journal of community nursing* 17, n° 7 (juillet 2012): 310, 312, 314-317.
85. Pomet, Pierre. *Histoire générale des drogues simples et composées ...* Chez Etienne Ganeau, 1735.
86. Pommier, Gérard. « Existe-t-il un concept pertinent de la “toxicomanie” », mai 2003. <http://www.psychanalyse.lu/articles/PommierToxicomanie.htm>.
87. Pouclet, O, E Hiegel, J Hurstel, et M Bisch. « Méthadone et dysfonctions sexuelles dans un CSAPA de Moselle », n° 48 (septembre 2012): 4-8.
88. « Prohibition of Female Circumcision Act 1985 ». Text, s. d. <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/1985/38/contents>.
89. Qian, Han-Zhu, Chun Hao, Yuhua Ruan, Holly M Cassell, Kanglin Chen, Guangming Qin, Lu Yin, Joseph E Schumacher, Shu Liang, et Yiming Shao. « Impact of methadone on drug use and risky sex in China ». *Journal of substance abuse treatment* 34, n° 4 (juin 2008): 391-397.
90. Quaglio, Gianluca, Fabio Lugoboni, Cristian Pattaro, Barbara Melara, Paolo Mezzelani, et Don C Des Jarlais. « Erectile dysfunction in male heroin users, receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment ». *Drug and Alcohol Dependence* 94, n° 1-3 (avril 1, 2008): 12-18.
91. Ragni, G, L De Lauretis, O Bestetti, D Sghedoni, et V Gambaro. « Gonadal function in male heroin and methadone addicts ». *International journal of andrology* 11, n° 2 (avril 1988): 93-100.
92. Ragni, G, L De Lauretis, V Gambaro, R Di Pietro, O Bestetti, F Recalcati, et C Papetti. « Semen evaluation in heroin and methadone addicts ». *Acta Europaea fertilitatis* 16, n° 4 (août 1985): 245-249.

93. Rampin, Olivier. « [Neural control of erection] ». *Journal de la Société de biologie* 198, n° 3 (2004): 217-230.

94. Redouté, Jérôme, Serge Stoléru, Michel Pugeat, Nicolas Costes, Frank Lavenne, Didier Le Bars, Henri Dechaud, Luc Cinotti, et Jean-François Pujol. « Brain processing of visual sexual stimuli in treated and untreated hypogonadal patients ». *Psychoneuroendocrinology* 30, n° 5 (juin 2005): 461-482.

95. Rosenzweig, Michel. *Les drogues dans l'histoire: Entre remède et poison Archéologie d'un savoir oublié*. De Boeck Supérieur, 1998.

96. Sachs, Benjamin D. « A contextual definition of male sexual arousal ». *Hormones and behavior* 51, n° 5 (mai 2007): 569-578.

97. Safarinejad, Mohammad Reza, Ali Asghar Kolahi, et Shahrokh Irvani. « Evaluation of semen variables, sperm chromosomal abnormalities and reproductive endocrine profile in patients with chronic hepatitis C ». *BJU international* 105, n° 1 (janvier 2010): 79-86.

98. Sand, George. *Valentine*. Éditions de l'Aurore, 1988.

99. Schäfer, A, M Scheurlen, et M R Kraus. « [Managing psychiatric side effects of antiviral therapy in chronic hepatitis C] ». *Zeitschrift für Gastroenterologie* 50, n° 10 (octobre 2012): 1108-1113.

100. Schmittner, John, Jennifer R Schroeder, David H Epstein, et Kenzie L Preston. « Menstrual cycle length during methadone maintenance ». *Addiction (Abingdon, England)* 100, n° 6 (juin 2005): 829-836.

101. Serretti, Alessandro, et Alberto Chiesa. « A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics ». *International clinical psychopharmacology* 26, n° 3 (mai 2011): 130-140.

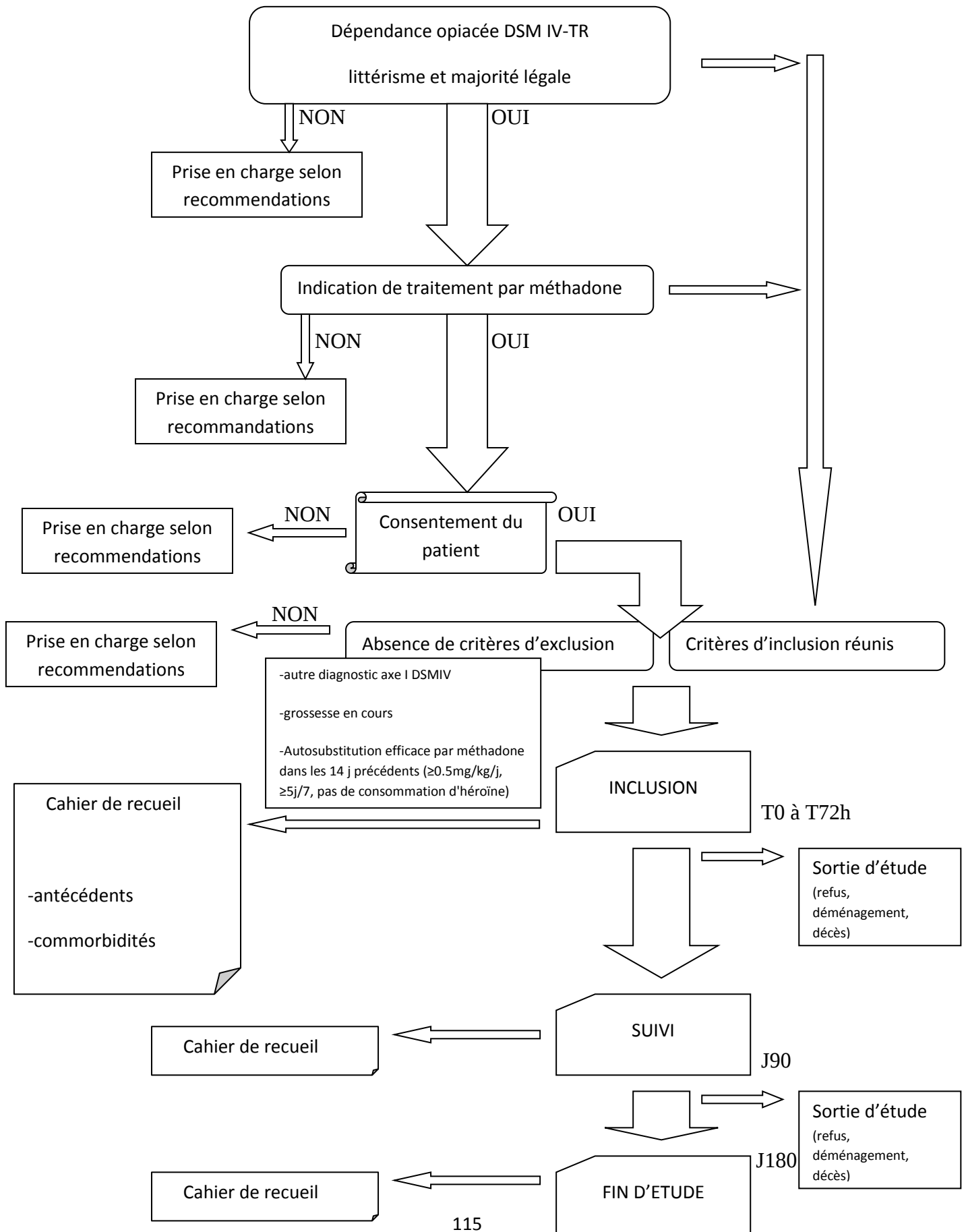
102. Shifren, Jan L, Brigitta U Monz, Patricia A Russo, Anthony Segreti, et Catherine B Johannes. « Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates ». *Obstetrics and gynecology* 112, n° 5 (novembre 2008): 970-978.

103. Simopoulos, Eugene F, et Anton C Trinidad. « Male erectile dysfunction: integrating psychopharmacology and psychotherapy ». *General hospital psychiatry* (octobre 5, 2012).

104. Sulkowski, Mark, Teresa Wright, Stephen Rossi, Sanjeev Arora, Matthew Lamb, Ka Wang, Jean-Michel Gries, et Sreeni Yalamanchili. « Peginterferon alfa-2a does not alter the pharmacokinetics of methadone in patients with chronic hepatitis C undergoing methadone maintenance therapy ». *Clinical pharmacology and therapeutics* 77, n° 3 (mars 2005): 214-224.
105. Thibault, F. « Troubles des conduites sexuelles diagnostic et traitement ». In *EMC Psychiatrie*. G10, 2000.
106. Trudel, Gilles. *La baisse du désir sexuel: Méthodes d'évaluation et de traitement*. Masson, 2003.
107. Tuiten, A, J Van Honk, H Koppeschaar, C Bernaards, J Thijssen, et R Verbaten. « Time course of effects of testosterone administration on sexual arousal in women ». *Archives of general psychiatry* 57, n° 2 (février 2000): 149-153; discussion 155-156.
108. Ware, J, Jr, M Kosinski, et S D Keller. « A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity ». *Medical care* 34, n° 3 (mars 1996): 220-233.
109. Watanabe, Norio, Ichiro M Omori, Atsuo Nakagawa, Andrea Cipriani, Corrado Barbui, Rachel Churchill, et Toshi A Furukawa. « Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression ». *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, n° 12 (2011): CD006528.
110. Welle-Strand, Gabrielle K, Svetlana Skurtveit, Hendrée E Jones, Helge Waal, Britteliise Bakstad, Lisa Bjarkø, et Edle Ravndal. « Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine: A National Cohort Study of opioid-agonist treatment of Pregnant Women in Norway from 1996 to 2009 ». *Drug and alcohol dependence* (juillet 25, 2012).
111. Willenbring, M L, J E Morley, D D Krahn, G A Carlson, A S Levine, et R B Shafer. « Psychoneuroendocrine effects of methadone maintenance ». *Psychoneuroendocrinology* 14, n° 5 (1989): 371-391.
112. WUNSCH, S. « Rôle et importance des processus de renforcement dans l'apprentissage du comportement de reproduction chez l'Homme ». Ecole Pratique des Hautes Etudes, 2007.

ANNEXES

ÉTUDE DE COHORTE : DYSFONCTIONS SEXUELLES SOUS MÉTHADONE



CAHIER DE RECUEIL

ETUDE SeDIMenT

LES DYSFONCTIONS SEXUELLES CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR METHADONE DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE D'UNE DEPENDANCE AUX OPIACES

Initiales du patient : |_|_|_|_| |_|_|_|_|
(les trois 1^{er} lettres du nom et les deux 1^{er} lettres du prénom)

N° du centre : |_|_|_|_|



Michael BISCH
Interne DES de psychiatrie

MODALITES DE REMPLISSAGE DU CAHIER D'OBSERVATION

- Utiliser un stylo à bille noir
- Initiales du patient : utiliser la nomenclature 3 premières lettres du nom et 2 premières lettres du prénom
- Ne pas utiliser d'abréviation, mais écrire en toute lettre
- Valeurs numériques :
 - cadrez les valeurs numériques à droite
 - n'ajoutez pas de virgules, elles sont précodées si nécessaire
 - ne laissez pas de cases vides, mettez un zéro

Incorrect |_2_|_1_|_| Correct |_0_|_2_|_1_|

- Dates : enregistrez les dates sous la forme Jours – Mois – Année
- En cas d'absence de données, barrer les case vides, et utiliser les codes suivants :
 - NA : non applicable
 - NF : non fait
 - NC : non connu
 - DM : donnée manquante

Exemple : poids |_|_|_| Kg DM

- Si une erreur a été inscrite, rayer l'information erronée (elle doit, toutefois, rester lisible), remplacer par l'information correcte, **parapher et dater la correction.**
Ne pas utiliser de liquide correcteur.

CONSTITUTION DES VISITES

	Visite 1 : T0	Visite 2 : J 90	Visite3 : J 180
Consentement éclairé	X		
Entretien	X	X	X
Questionnaire ASEX	X	X	X
Questionnaire SF12	X	X	X

CALENDRIER PREVISIONNEL DES DATES DES VISITES

Visite 1 :

Visite 2 :

Visite 3 :

VISITE N°1

Date : |_|_| |_|_| |_|_|

VERIFICATION DES CRITERES

NON

OUI

CRITERES D'INCLUSION

- | | | |
|---|---|---|
| 1) Majorité légale et littérisme | _ | _ |
| 2) Dépendance opiacée DSM IV – TR | _ | _ |
| 3) Indication de substitution par méthadone | _ | _ |

Si une ou plusieurs cases « NON » sont cochées le patient n'est pas inclus dans l'étude

CRITERES DE NON-INCLUSION

- | | | |
|---|---|---|
| 1) Diagnostic positif de l'axe I DSM IV – TR
<i>(trouble clinique psychiatrique majeur)</i> | _ | _ |
| 2) Grossesse en cours | _ | _ |
| 3) Autosubstitution efficace par MTD dans les 14 j précédents
<i>(>ou= à 0,5mg/kg/24h et > ou = à 5/7j, sans consommation d'héroïne)</i> | _ | _ |

Si une ou plusieurs cases « OUI » sont cochées le patient n'est pas inclus dans l'étude

RECUEIL DU CONSENTEMENT

Recueil du consentement patient le |_|_| |_|_| |_|_|
avant toute procédure.

Signature de l'investigateur :

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LE PATIENT

Initiales du patient : |_|_|_| |_|_| (trois 1^{er} lettres du nom et deux 1^{er} lettres du prénom)

Date de naissance : |_|_| |_|_| |_|_|

Sexe : |_|

ANTECEDENTS ET PATHOLOGIES ASSOCIEES

Antécédents Pathologies associées	Date de début	Toujours présent		Traitement associé	
		OUI	NON	OUI	NON

Dysfonctions sexuelles organiques et évènements psychotraumatiques, pathologies cardio-vasculaires, co-consommations, infection VIH ou VHC, notamment.

Si traitement coché « oui », compléter le tableau « Traitements concomitants » à la fin du cahier

EXAMEN CLINIQUE

Poids : kg

Taille : cm

Activité professionnelle :

Statut familial (*célibataire, marié, avec ou sans enfants, vie maritale, PACS*) :

Domicile (*fixe, famille, amis, instable – squats, sans*) :

Statut sérologique déclaratif VIH et VHC de moins de 6 mois : VIH VHC

Résultats :

AUTO-QUESTIONNAIRE ASEX[®]

Date :

Joindre le questionnaire dans l'enveloppe fermée

AUTO-QUESTIONNAIRE SF 12[®]

Date :

Joindre le questionnaire dans l'enveloppe fermée

VISITE N°2

Date : |__| |__| |__| |__| |__| |__|

OBSERVANCE DU TRAITEMENT

Le traitement a-t-il été suivi correctement ? oui ☐ non ☐
Si non, préciser :

Posologie : | | | |

EVENEMENTS INDESIRABLES et EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES

Dans le cas de la survenue d'un événement indésirable depuis la dernière visite, veuillez compléter le tableau « Événements indésirables » à la fin du cahier.

TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Si une modification est intervenue dans les traitements concomitants depuis la dernière visite, veuillez compléter le tableau « Traitements concomitants » à la fin du cahier.

EXAMEN CLINIQUE

Poids : |_|_|_| kg
Taille : |_|_|_| cm
Grossesse en cours |_|_|_|

AUTO-QUESTIONNAIRE ASEX®

Date : | | | | | | | | | |

Joindre le questionnaire

AUTO-QUESTIONNAIRE SF 12®

Date : | | | | | | | | | |

Joindre le questionnaire

VISITE N°3

Date : |__| |__| |__| |__| |__| |__|

OBSERVANCE DU TRAITEMENT

Le traitement a-t-il été suivi correctement ? oui ☐ non ☐
Si non, préciser :

Posologie : | | | |

EVENEMENTS INDESIRABLES et EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES

Dans le cas de la survenue d'un événement indésirable depuis la dernière visite, veuillez compléter le tableau « Événements indésirables » à la fin du cahier.

TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Si une modification est intervenue dans les traitements concomitants depuis la dernière visite, veuillez compléter le tableau « Traitements concomitants » à la fin du cahier.

EXAMEN CLINIQUE

Poids : |_|_|_| kg
Taille : |_|_|_| cm
Grossesse en cours |_|_|_|

AUTO-QUESTIONNAIRE ASEX®

Date :

--	--	--	--	--	--

Joindre le questionnaire dans l'enveloppe fournie

AUTO-QUESTIONNAIRE SF 12®

Date : | | | | | | | | | |

Joindre le questionnaire dans l'enveloppe fournie

FICHE DE FIN D'ETUDE

◆ Date de fin d'étude :

◆ Le patient a-t-il terminé l'étude conformément au protocole ?

☐ oui

☐ non

Si « non » est coché, précisez le motif d'arrêt prématuré :

- | | |
|---|--------------------------|
| 1) Evénement indésirable ou Evénement indésirable grave | ☐ |
| 2) Manque d'efficacité du traitement | ☐ |
| 3) Refus de poursuivre du patient | ☐ |
| 4) Patient perdu de vue | ☐ |
| 5) Violation au protocole | ☐ |
| 6) Autre (à spécifier) | ☐ |

◆ Signature de l'investigateur :

TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Nom commercial	Indication	Posologie par jour	Date de début	Date de fin ou « en cours »

EVENEMENTS INDESIRABLES

Et re-consommations d'opiacés hors prescriptions

Evénement	Date de début	Date de fin ou En cours	Code de gravité 1 : Grave 2 : Non grave	Imputabilité à l'essai ou au traitement de l'essai 1 : exclue 2 : douteuse 3 : possible 4 : non évaluable	Action sur le traitement de l'essai 1 : aucune 2 : diminution de posologie 3 : augmentation de posologie 4 : suspension provisoire 5 : arrêt définitif	Autre action 1 : aucune 2 : traitement(s) symptomatique(s) 3 : hospitalisation 4 : autre	Evolution 1 : guérison sans séquelles 2 : guérison avec séquelles 3 : non encore rétabli 4 : décès 5 : inconnue

- Si « Code de gravité » est **1** : compléter et faxer au promoteur la fiche « Déclaration d'un événement indésirable grave »
- Si « Action sur le traitement » est **5** : compléter la fiche de fin d'étude
- Si « Autre action » est **2** : compléter le tableau « Traitements concomitants »
- Si « Autre action » est **3** : compléter et faxer au promoteur la fiche « Déclaration d'un événement indésirable grave »
- Si « Evolution » est **4** : compléter et faxer au promoteur la fiche « Déclaration d'un événement indésirable grave »

ARIZONA SEXUAL EXPERIENCES SCALE -Version homme

Pour chaque question entourer la réponse correspondant à votre état général pour la semaine précédente y compris aujourd'hui

1. Comment sont vos pulsions sexuelles ?

1	2	3	4	5	6
extrêmement fortes	très fortes	assez fortes	assez faibles	très faibles	absentes

2. Avec quelle facilité êtes vous excité sexuellement ?

1	2	3	4	5	6
extrêmement facilement	très facilement	assez facilement	assez difficilement	très difficilement	jamais excité

3. Pouvez vous facilement avoir et garder une érection ?

1	2	3	4	5	6
extrêmement facilement	très facilement	assez facilement	assez difficilement	très difficilement	jamais

4. Avec quelle facilité pouvez vous avoir un orgasme ?

1	2	3	4	5	6
extrêmement facilement	très facilement	assez facilement	assez difficilement	très difficilement	jamais

5. Est-ce que vos orgasmes sont satisfaisants ?

1	2	3	4	5	6
extrêmement satisfaisants	très satisfaisants	assez satisfaisants	assez insatisfaisants	très insatisfaisants	jamais

Commentaires

ARIZONA SEXUAL EXPERIENCES SCALE -Version femme

Pour chaque question entourer la réponse correspondant à votre état général pour la semaine précédente y compris aujourd'hui

1. *Comment sont vos pulsions sexuelles ?*

1	2	3	4	5	6
extrêmement fortes	très fortes	assez fortes	assez faibles	très faibles	absentes

2. *Avec quelle facilité êtes vous excitée sexuellement ?*

1	2	3	4	5	6
extrêmement facilement	très facilement	assez facilement	assez difficilement	très difficilement	jamais excité

3. *Avec quelle facilité se fait la lubrification vaginale durant l'excitation sexuelle ?*

1	2	3	4	5	6
extrêmement facilement	très facilement	assez facilement	assez difficilement	très difficilement	jamais

4. *Avec quelle facilité pouvez vous avoir un orgasme ?*

1	2	3	4	5	6
extrêmement facilement	très facilement	assez facilement	assez difficilement	très difficilement	jamais

5. *Est-ce que vos orgasmes sont satisfaisants ?*

1	2	3	4	5	6
extrêmement satisfaisants	très satisfaisants	assez satisfaisants	assez insatisfaisants	très insatisfaisants	jamais

Commentaires

QUESTIONNAIRE D'ETAT DE SANTE

(SF-12, Ware et al. 1996, traduit par Leplège et al. 1998 et 2001)

Instructions

Les questions, qui suivent, portent sur votre santé telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veuillez répondre à toutes les questions en cochant la case correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est ?

- | | | | |
|------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
| Excellente | ☐ | Médiocre | ☐ |
| Très bonne | ☐ | Mauvaise | ☐ |
| Bonne | ☐ | | |



Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.

Liste d'activités

- | | oui,
beaucoup limité(e) | oui,
un peu limité(e) | non,
pas du tout limité(e) |
|--|----------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 1. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules..... | ☐ | ☐ | ☐ |
| 2. Monter plusieurs étages par l'escalier.... | ☐ | ☐ | ☐ |



Au cours de ces **4 dernières semaines**, et en raison de votre **état physique**,

- | | oui | non |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ? | ☐ | ☐ |
| 2. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou tout autre activité (p.ex. cela vous a demandé un effort supplémentaire) ? | ☐ | ☐ |



Au cours de ces **4 dernières semaines**, et en raison de votre **état émotionnel** (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)),

- | | | oui | non |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ? | ☐ | ☐ | ☐ |
| 2. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ? | ☐ | ☐ | ☐ |
-
- | | pas du tout | un petit peu | moyenne-ment | beaucoup | énormément |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Au cours de ces 4 dernières semaines , dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |



Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de **ces 4 dernières semaines**. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de **ces 4 dernières semaines**, y a-t-il eu des moments où :

- | | en permanence | très souvent | souvent | quelque fois | rarement | jamais |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Vous-vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 2. Vous-vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 3. Vous-vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
-
- | | en permanence | une bonne partie du temps | de temps en temps | rarement | jamais |
|--|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 4. Au cours de ces 4 dernières semaines , y a-t-il eu des moments où <u> votre état de santé, physique ou émotionnel</u> , vous a gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ? | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

Veuillez vérifier si vous avez répondu à toutes les questions.

Merci beaucoup pour votre collaboration.

CENTRES DE PASSATION :

CSAPA Baudelaire de Thionville, Dr POUCKET

5, rue Grande Duchesse Charlotte

57100 THIONVILLE

☎ 03 82 59 29 73

CSAPA Baudelaire de Metz, Dr HIEGEL

46, rue Serpenoise

57000 METZ

☎ 03 87 76 97 32

Service de Soins en Addictologie, Dr HURSTEL

Centre Hospitalier de Jury les Metz

BP 75088

57073 METZ Cedex 3

☎ 03 87 56 39 39

Service de soins en addictologie l'Etape, Dr SENNINGER

Centre Hospitalier Spécialisé de Sarreguemines

1, rue Calmette

57212 SARREGUEMINES Cedex

☎ 03 87 27 98 00

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Contexte : La morbi-mortalité qui est associée à l'héroïnomanie en fait un problème majeur de santé publique. La substitution opiacée par méthadone permet une réduction importante de l'usage d'héroïne et des risques associés. Les dysfonctions sexuelles sont un effet indésirable mal évalué du traitement par méthadone et leur survenue peut altérer l'observance et favoriser la rechute.

Objectif : Évaluer l'impact du traitement par méthadone sur la survenue ou l'aggravation de dysfonctions sexuelles.

Méthodologie : Mise en place d'une étude épidémiologique prospective, de cohorte et en ouvert. Les patients sont recrutés dans 4 centres de soins en addictologie en Moselle. 30 patients héroïnomanes sont inclus sur la base du volontariat, lors de la mise en place d'un traitement par méthadone. Ils complètent, lors de l'inclusion et de 2 visites à 3 et 6 mois, l'Arizona Sexual Experiences Scale et l'échelle de qualité de vie SF-12.

Résultats intermédiaires : Chez les patients héroïnomanes, le désir sexuel est le domaine le plus affecté tandis que les capacités d'excitation physique semblent mieux conservées. La poursuite de l'étude pour la réévaluation des patients et un élargissement du recrutement pourrait permettre de mieux appréhender les dysfonctions sexuelles sous méthadone.

MOTS-CLEFS : méthadone, dysfonctions sexuelles, héroïnomanie,

SEXUAL DYSFUNCTIONS IN METHADONE MAINTENANCE TREATMENT

Background : The morbimortality associated with heroin addiction is a major public health problem. Methadone maintenance treatment (MMT) allows a significant reduction in heroin use and associated risks. Sexual dysfunctions often occur in MMT and their occurrence may affect compliance and promote relapse.

Objective: To evaluate the impact of methadone treatment on the occurrence or worsening of sexual dysfunction.

Methodology : We conduct a prospective epidemiological, cohort and open study. Patients were recruited from four centers in addiction care in Moselle. 30 heroin addicts are included on a voluntary basis during the establishment of MMT. They complement at baseline and 2 visits at 3 and 6 months, the Arizona Sexual Experience Scale and the quality of life scale SF-12.

Intermediate Results: Among heroin addicts, sexual desire is the most affected field while the capacity of physical arousal seems better preserved. Continuation of the study for the revaluation of patients and increased recruitment could better understand sexual dysfunction in MMT.

KEYWORDS : MMT, methadone, sexual dysfunctions, heroin addicts

THÈSE : Médecine spécialisée – Année 2012

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

34 cours Léopold

CS 25233 - 54052 Nancy cedex - France