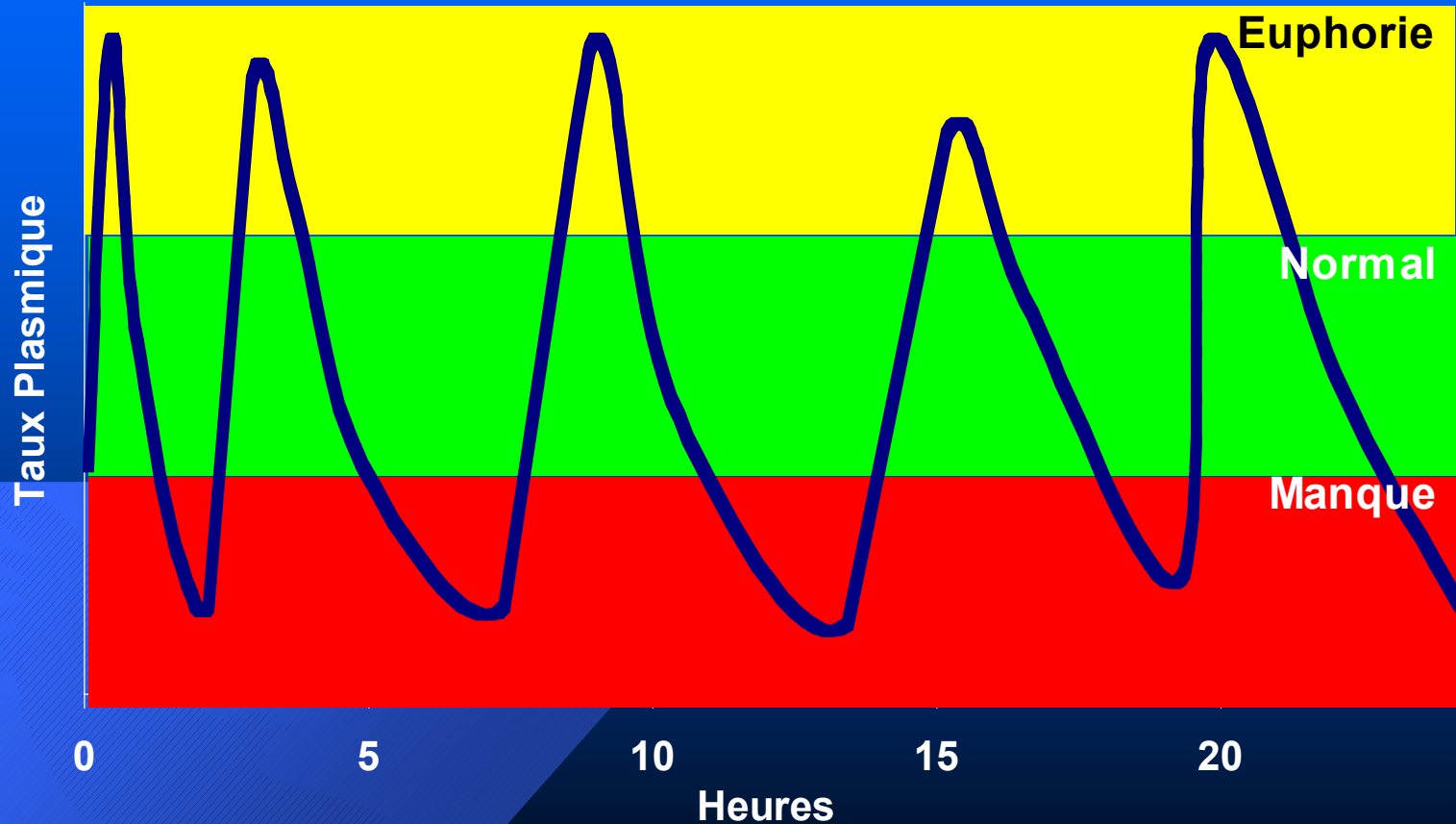


Posologie adéquate de méthadone

Pr Christophe Lançon, Marseille
Dr Xavier Aknine, Aulnay-sous-Bois
Dr Dominique Liné, Soissons

et Dr Marc Shinderman, Chicago

Héroïne



Source : DOLE, V.P. et NYSWANDER, M.E., *Pharmacological Treatment of Narcotic Addiction (The Eight Nartan B. Memorial Award Lecture)*, NIDA, 1982.

Méthadone



Source : DOLE, V.P. et NYSWANDER, M.E., *Pharmacological Treatment of Narcotic Addiction (The Eight Nartan B. Memorial Award Lecture)*, NIDA, 1982.

Mise en place du traitement

| jour | Posologie de méthadone |
|--------------------------|--|
| 1 | 30 mg |
| 2 | 40 mg |
| 3 | 50 mg/jour pendant 4 à 10 jours en moyenne |
| 7 à 13 | 60 mg/jour pendant 5 jours |
| 12 à 18 | 70 mg/jour pendant 5 jours |
| Tous les 4 à 10 jours | + 10 mg/jour si nécessaire |

Mise en place du traitement

1. **‘Commencer bas et augmenter doucement’ ***
2. La première prescription ne doit pas excéder 40 mg/jour
3. L'apparition d'une forte sédation dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise de méthadone est le signe d'alerte d'un surdosage
4. La quasi-totalité des signes physiques de manque disparaît à 40 mg/jour
5. A partir de 40 mg, la posologie doit être augmentée par palier de 10 mg. **Ces paliers doivent durer de 4 à 10 jours** (nécessaires pour atteindre le steady-state), pour éviter le risque d'accumulation de la méthadone *
6. En cas de prises connues ou suspectées de benzodiazépines et/ou d'alcool, une surveillance renforcée des effets de la prise de méthadone doit être envisagée dans les heures qui suivent (3 à 8 heures notamment).

*: Clinical Concepts – Guidance on Optimal Methadone Dosing. Peter L. TENORE, Division OF Substance Abuse, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY. A.T.F. Volume XII-2, spring 2003

Atteinte du steady-state



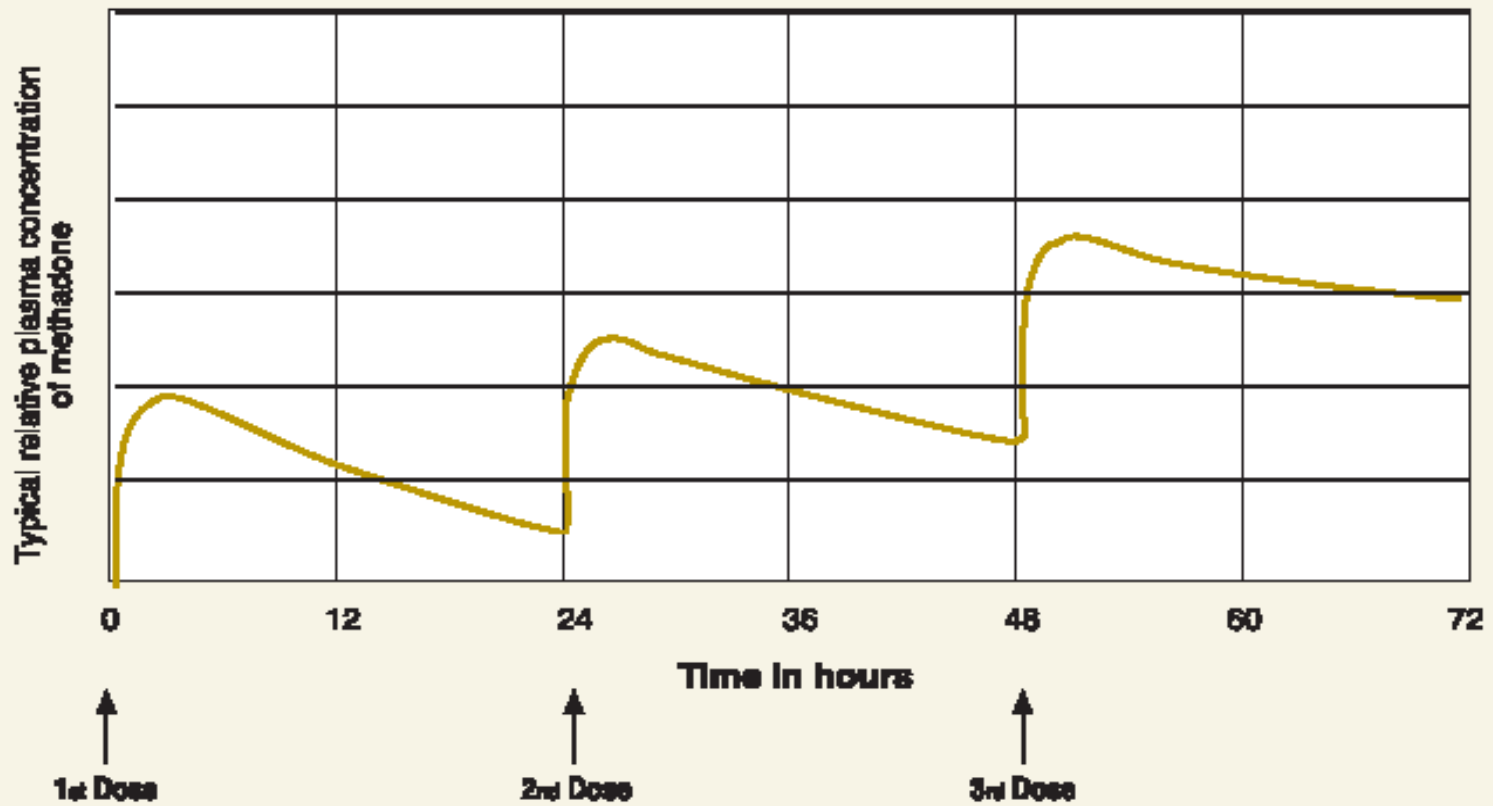
Mise en place du traitement

Les patients pour lesquels on connaît un haut niveau de dépendance et de tolérance doivent bénéficier d'une posologie à l'induction de 25 à 40 mg/jour, et d'une adaptation de posologie par palier de 10 mg.

A l'inverse, à ceux pour qui le niveau de dépendance et de tolérance est présumé faible ou difficile à apprécier, la posologie à l'induction ne doit pas dépasser 10 à 20 mg/jour, et les augmentations de posologie doivent se faire par palier de 5 mg

Mise en place du traitement

PLASMA LEVELS OF METHADONE DURING FIRST 3 DAYS OF DOSING*



Score médecin

La cotation se fait pendant que le patient remplit son auto questionnaire, en l'observant sur une période de 5 minutes et non en lui posant des questions :

**Cocher 0 si absent
1 si présent**

| | |
|---|--|
| ● Bâillement (1 ou plus pendant la période d'observation) | |
| ● Rhinorrhée (3 reniflements ou plus pendant la période d'observation) | |
| ● Piloérection (observée sur le bras du patient) | |
| ● Transpiration | |
| ● Larmolement | |
| ● Mydriase | |
| ● Tremblement (mains) | |
| ● Frissons (le sujet grelotte et se recroqueville) | |
| ● Agitation (changement fréquent de position) | |
| ● Vomissements | |
| ● Fasciculations musculaires | |
| ● Crampes abdominales (le sujet se tient le ventre) | |
| ● Anxiété (le sujet pianote, tape du pied, se plaint de difficultés à respirer ou de palpitations, etc) | |
| SCORE TOTAL | |

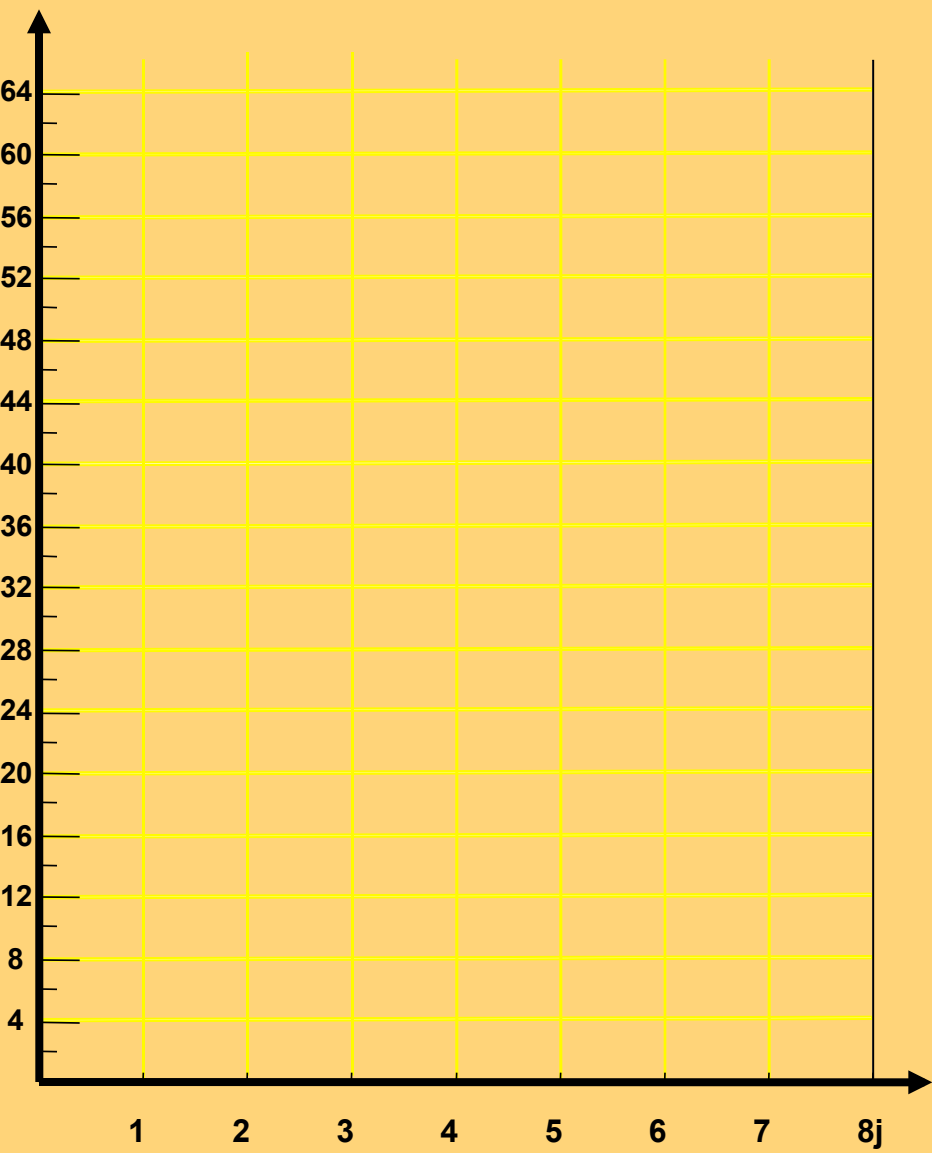


Score patient

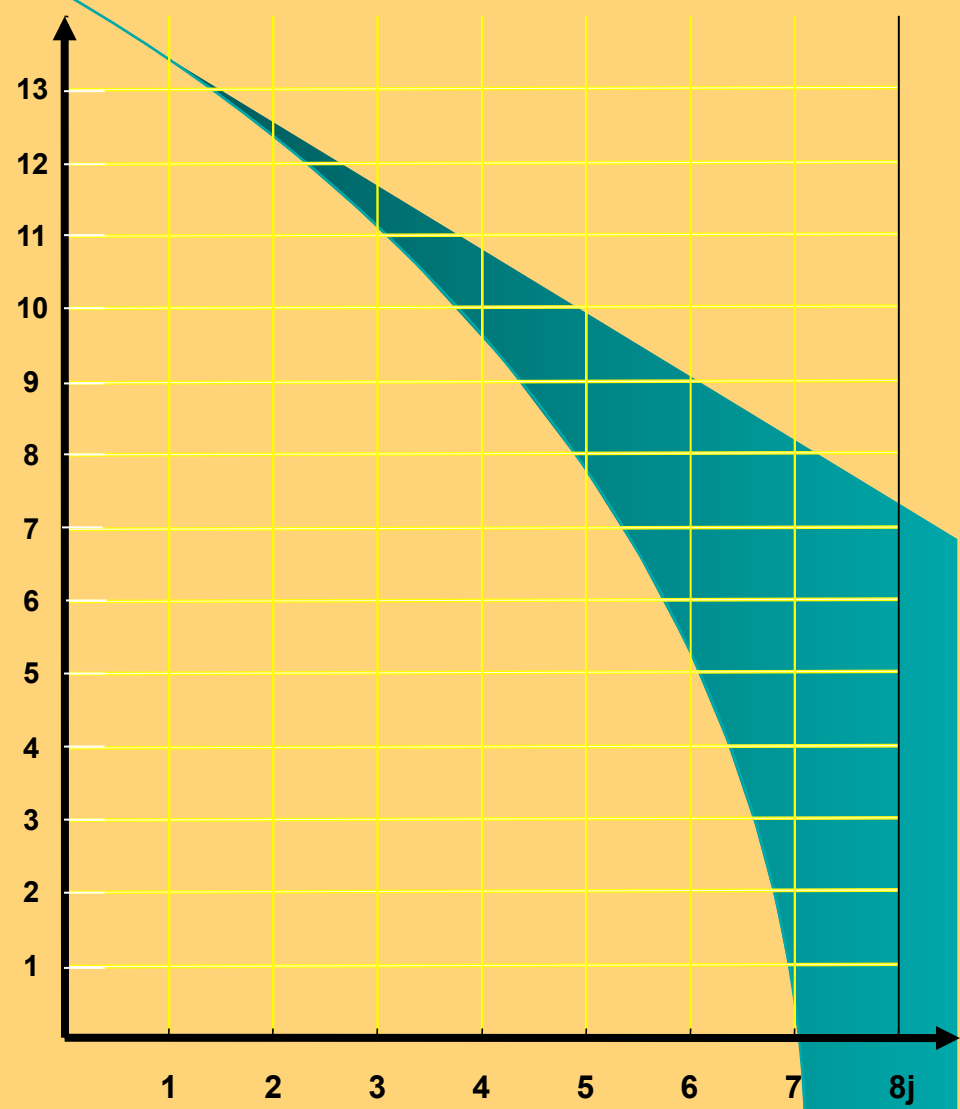
Veillez répondre aux questions suivantes en cochant pour chaque item la case qui vous paraît le mieux correspondre à votre état en ce moment :

| | 0 Pas du tout | 1 Léger | 2 Modéré | 3 Intense | 4 Extrême |
|---------------------------------------|------------------|------------|-------------|--------------|--------------|
| 1. Je suis anxieux | | | | | |
| 2. Je baille | | | | | |
| 3. Je transpire | | | | | |
| 4. Mes yeux larmoient | | | | | |
| 5. J'ai le nez qui coule | | | | | |
| 6. J'ai la chair de poule | | | | | |
| 7. J'ai des tremblements | | | | | |
| 8. J'ai des frissons chauds | | | | | |
| 9. J'ai des frissons froids | | | | | |
| 10. Mes os et mes muscles me font mal | | | | | |
| 11. Je me sens nerveux | | | | | |
| 12. J'ai des nausées | | | | | |
| 13. J'ai des vomissements | | | | | |
| 14. Mes muscles tressautent | | | | | |
| 15. J'ai des crampes d'estomac | | | | | |
| 16. Je suis à bout de nerfs | | | | | |
| SCORE TOTAL | | | | | |

Score patient



Score médecin



Recherche de la posologie adéquate *

Phase 1 : disparition des signes physiques du manque, obtenue dès les premiers jours (baillements, rhinorrhée, mydriase, larmoiement, agitation, douleurs abdominales...)

Phase 2 : rechercher la réduction maximale des symptômes cliniques subjectifs (anxiété, irritabilité, réveil précoce, **pulsion pour les drogues – craving...**)

Phase 3 : obtenir l'arrêt de la consommation d'opiacés illicites

« L'usage continu d'opiacés illicites est une indication absolue à augmenter le dosage de la méthadone »

* : Importance d'un dosage de méthadone individuellement adapté pour un suivi efficace des héroïnomanes polytoxicomanes, Dr Jean-Jacques DEGLON, THS 3 Nice, 15/11/1997

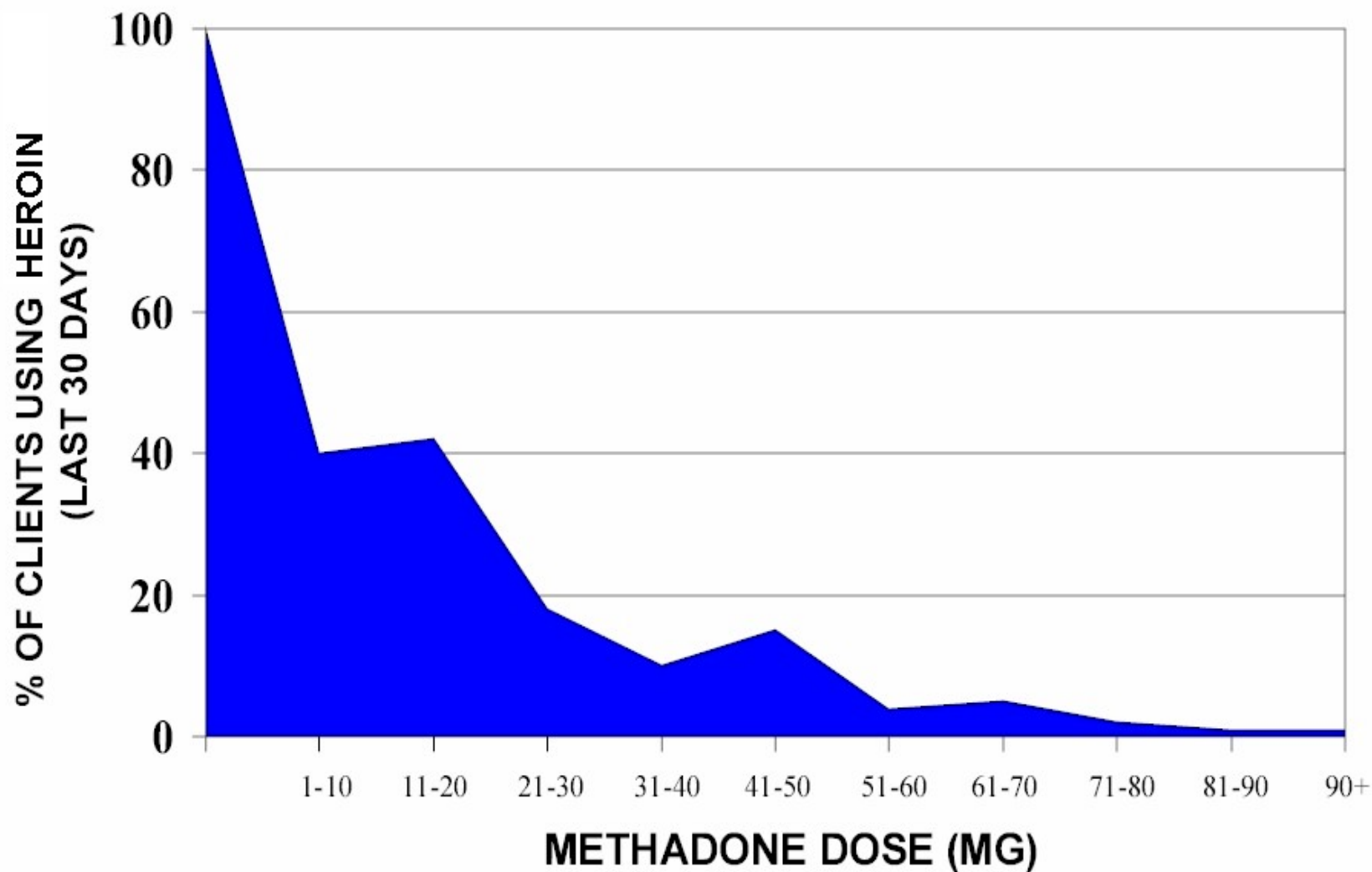
Recherche de la posologie adéquate

« Les doses inférieures à 60 mg sont associées à une moindre compliance au traitement et à des prises plus irrégulières d'héroïne »*

Entre autres, les études de Capelhorn & Bell en 1991, et Maxwell & Shinderman en 1999 établissent une corrélation entre le dosage de méthadone, le taux de rétention et les résultats des analyses urinaires.

* : La méthadone, D. TOUZEAU, J. BOUCHEZ, Toxibase 2ème trimestre 1998

Relationship between methadone dose and heroin use (adapted from Ball and Ross, 1991)



Posologie de méthadone et consommations d'héroïne

L'objectif d'un traitement par la méthadone est une réduction, puis une abstinence aux opiacés illicites (Guidelines d'Euromethwork).

La persistance d'une consommation d'héroïne est un facteur de mauvaise rétention dans un programme de maintenance à la méthadone. Mieux comprendre pourquoi des patients continuent à utiliser des opiacés pendant le traitement est essentiel. *

Le sous-dosage a pour conséquence la persistance d'un craving et des prises compensatrices d'opiacés.

Recherche de la posologie adéquate, cadre légal

L'AMM de Méthadone chlorhydrate AP-HP :

Dose d'entretien : elle est obtenue par augmentation de 10 mg par semaine et se situe habituellement entre 60 et 100 mg/jour. Des doses supérieures peuvent être nécessaires.

La circulaire DGS/DHOS n°2002/57 du 30 janvier 2002, relative à la prescription de méthadone par les médecins exerçant en établissement de santé, dans le cadre de l'initialisation d'un traitement de substitution :

La dose d'entretien est obtenue par augmentation de 10 mg par semaine et se situe habituellement entre 60 et 100 mg/jour. Des doses supérieures peuvent être nécessaires. Les modifications de posologie sont alors déterminées après réévaluation clinique et des prises en charge associées.

Adaptation de la posologie : en résumé

Facteurs déterminants

La situation clinique du patient ;
disparition des signes objectifs et
subjectifs du sevrage aux opiacés *

L'absence de forte sédation dans les 3 à
4 heures qui suivent la prise

L'arrêt de la consommation d'opiacés
illicites

Facteurs influents

Les comorbidités psychiatriques

Le poids des patients

Les facteurs génétiques et le métabolisme

Le statut sérologique pour l'hépatite C

La consommation d'alcool

Le niveau de dépendance

* Leavitt S and al.. When "enough" is not enough: new perspectives on optimal methadone maintenance dose. *Mt Sinai J Med.* 2000;67(5-6):404-411

Les facteurs influençant la posologie de méthadone

Les comorbidités psychiatriques :

90 sujets dépendants aux opiacés stabilisés (résultats des analyses urinaires, ré-insertion sociale, respect des règles du centre,...)*:

Posologie moyenne chez ceux ayant une comorbidité psychiatrique :
154 mg/jour

Posologie moyenne chez ceux n'ayant pas de comorbidité psychiatrique :
99 mg/jour

*: Maremmani I, Zolesi O, Aglietti M, Marini G, Tagliamonte A, Shinderman M, Maxwell S. Methadone dose and retention during treatment of heroin addicts with Axis I psychiatric comorbidity. J Addict Dis. 2000;19(2):29-41.

Les facteurs influençant la posologie de méthadone

Le poids des patients :

Les patients dont le BMI est élevé vont nécessiter une posologie plus importante, pour avoir des taux sanguins comparables à des patients dont le BMI est normal*

| | |
|------------------------|------------------|
| IMC inférieurs à 18,5 | 20 à 90 mg/jour |
| IMC entre 18,6 et 24,9 | 30 à 120 mg/jour |
| IMC entre 25 et 29,9 | 50 à 160 mg/jour |
| IMC supérieurs à 30 | 40 à 200 mg/jour |

*: Poids, posologie et taux sanguins de méthadone, C. Gerbaud, LE FLYER n° 9, septembre 2002

Les facteurs influençant la posologie de méthadone

Les facteurs génétiques :

La méthadone subit d'importantes variations interindividuelles dans son métabolisme, variation déterminée par l'environnement et par des facteurs génétiques propres à chacun.

Une partie des patients peut nécessiter une posologie supérieure à 100 mg, liée entre autres facteurs, à une élimination hépatique élevée.

Il n'y a pas de données cliniques convaincantes qui s'opposent à l'usage de posologies supérieures à 100 mg, une fois les risques de dépression respiratoire et de cardiotoxicité écartés.

Les facteurs influençant la posologie de méthadone

Les facteurs génétiques :

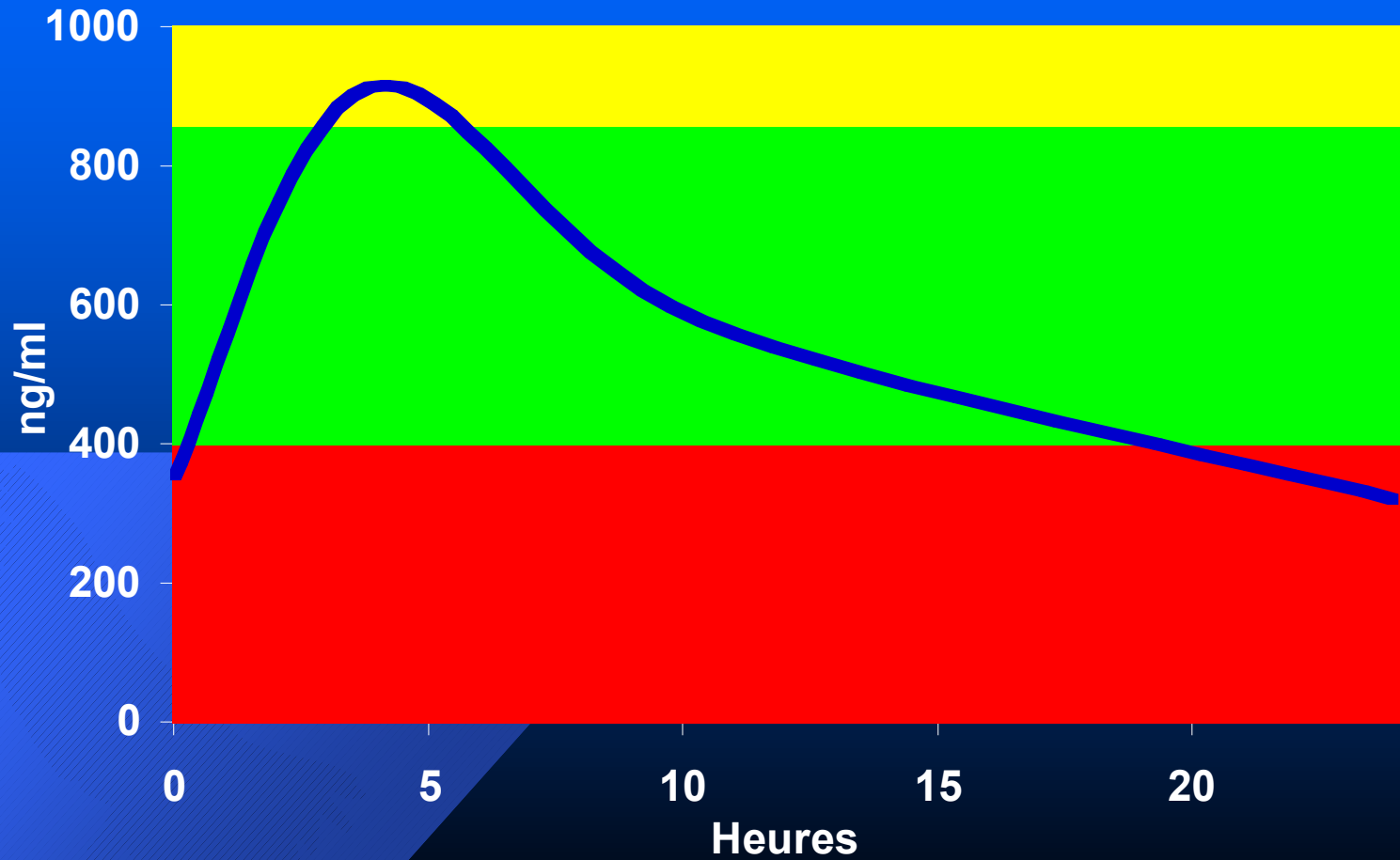
« A côté du caractère essentiel de la prise en charge globale, sociale, éducative, familiale, psychologique, psychiatrique, le traitement pharmacologique de la dépendance aux opiacés, comme tout autre médicament, doit être conduit avec les standards de qualités nécessaires. »

Les facteurs influençant la posologie de méthadone

La consommation d'alcool :

Elle a pour conséquence une augmentation du pic plasmatique et une accélération de la pente d'élimination (effet turbo recherché par certains patients à la recherche de 'sensations', ou effet compensateur recherché par des patients sous-dosés).

Prise d'alcool



Posologie de méthadone et alcool

Il y a une corrélation entre la posologie de méthadone et le craving pour l'héroïne et l'alcool. Les patients recevant des posologies basses présentent plus de symptômes de psychopathologie, et un plus fort craving pour l'héroïne et l'alcool.

La recherche d'une posologie adéquate est un facteur essentiel de succès du traitement, car elle minimise ce craving, en même temps qu'elle réduit les symptômes de psychopathologie.

Les facteurs influençant la posologie de méthadone

L'hépatite C : Elle semble associée à la nécessité d'augmenter les posologies de méthadone.

Okruhlica et Klempova (2) apportent la confirmation que dans un programme sans dose limite de méthadone, les patients HCV+ ont en moyenne une posologie de 30 mg supérieure aux patients HCV-.

Les patients séropositifs pour l'hépatite C nécessitent des posologies de méthadone plus élevées (1)(169 mg/d vs. 100 mg/d, $p < 0,05$). Cette différence est indépendante de la durée de l'addiction et du temps de traitement. Cela suggère que l'hépatite C pourrait être associée à des modifications métaboliques qui conduisent à augmenter la posologie de méthadone.

1. MAXWELL Sarz and al. Correlation between hepatitis C serostatus and methadone dosz requirement in 1163 methadone maintained patients. Heroin Add & Clin Probl; 2002. 4(2): 5-10

2. Okruhlica L., Klempova D., Hepatitis C infected patients and higher doses of methadone. Heroin Add & Rel Clin Probl 2000; 2 (2): 57-58.

Les facteurs influençant la posologie de méthadone

Le niveau de dépendance :

Le niveau de dépendance influe sur la posologie nécessaire au patient. Il est lié à la quantité de drogue consommée, sa qualité (pureté), ainsi que la durée de consommation. Il est fort probable que ce niveau de dépendance puisse être également lié à des facteurs de susceptibilité individuelle, à l'âge des premières prises, et à l'âge du patient au moment des dernières consommations.

D'autres facteurs peuvent conduire à des adaptations de la posologie :

- ❖ La grossesse et les modifications physiologiques et métaboliques qu'elles entraînent : les femmes enceintes peuvent avoir des signes de manque, notamment pendant le 3ème trimestre. Le syndrome de manque aux opiacés peut alors avoir pour conséquence des complications maternelles et fœtales : avortement spontané, prématurité,...
- Les posologies doivent être augmentées, avec possibilité de bi-prise, si les symptômes persistent.

D'autres facteurs peuvent conduire à des adaptations de la posologie :

❖ L'induction d'une co-prescription ou l'arrêt de celle-ci *

Les médicaments inducteurs du métabolisme de la méthadone peuvent entraîner l'apparition de signes de manque (ex : Tegretol®, Viramune®, Sustiva®, Agenerase®), et nécessiter **rapidement** une augmentation de la posologie.

C'est plus particulièrement spectaculaire avec la rifampicine

A l'arrêt de cette co-prescription, il est souvent nécessaire de revenir au dosage antérieur.

* : BARTOLO K., Les interactions médicamenteuses, Programme de formation méthadone

D'autres facteurs peuvent conduire à des adaptations de la posologie :

❖ L'induction d'une co-prescription ou l'arrêt de celle-ci *

Les médicaments inhibiteur du métabolisme de la méthadone en augmentent les taux plasmatiques sur plusieurs jours (ex : Ciflox®, Ziagen®, Prozac®, Deroxat®). Une baisse de la posologie peut être envisagée en cas de signes de surdosage.

A l'arrêt de cette co-prescription, il est souvent nécessaire de revenir au dosage antérieur.

* : BARTOLO K., Les interactions médicamenteuses, Programme de formation méthadone

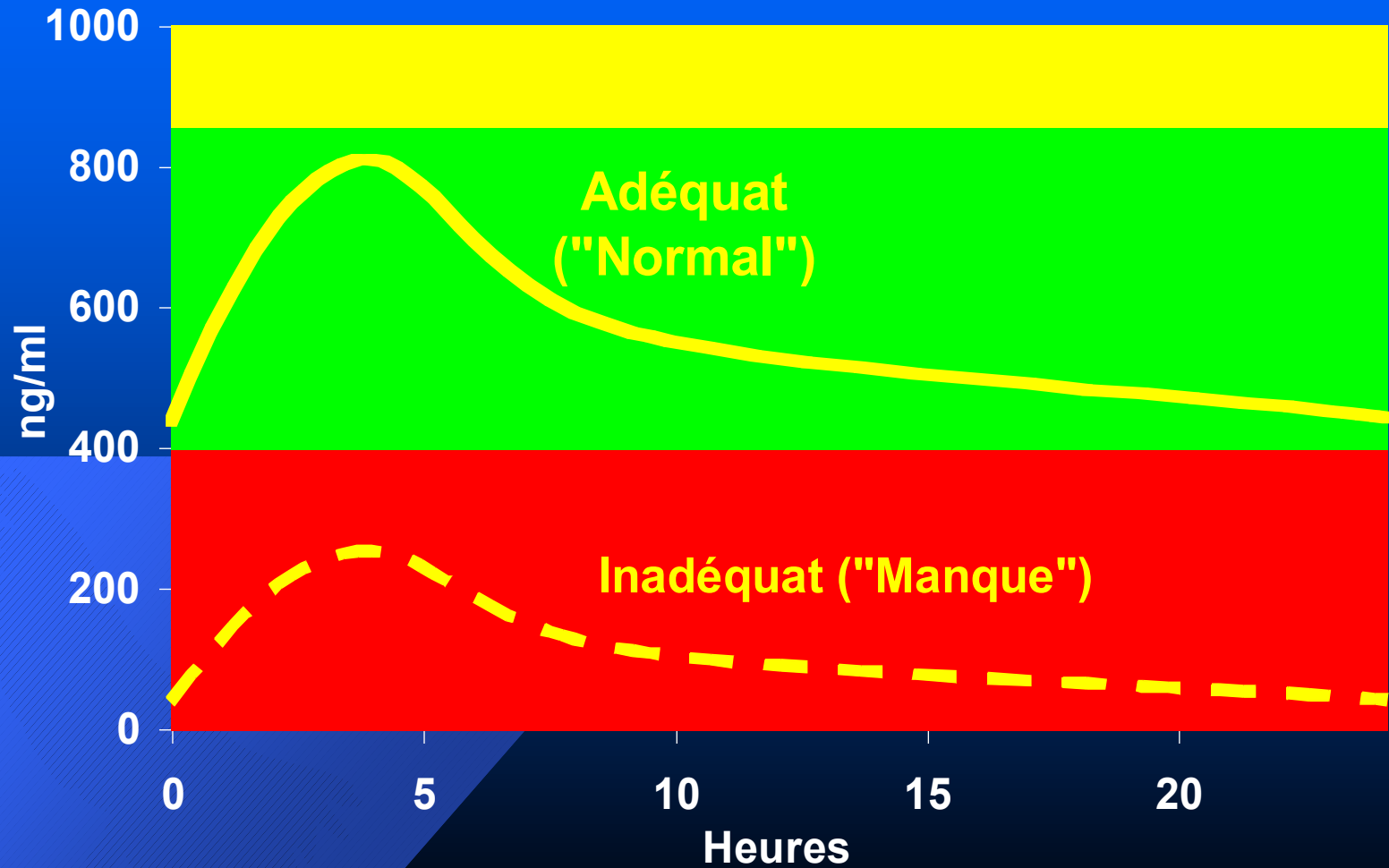
La mesure de la méthadonémie

- ❖ **L'état clinique du patient est prépondérant dans l'adaptation de la posologie.**
- ❖ La méthadonémie en soutien à la clinique, peut permettre de s'extraire de situations cliniques incohérentes : persistance de la consommation d'opiacés illicites, absence de stabilisation clinique malgré l'augmentation de la posologie, demande inconsidérée du patient à augmenter la posologie.
- ❖ A partir de 120 (ou 150 mg/jour, selon les auteurs), il est justifié de faire une méthadonémie, pour éviter tout risque d'overdose. Celle-ci doit se situer entre 400 et 500 ng/ml pour la plupart des patients.

Les méthadonémies

| Méthadonémie résiduelle | Signes cliniques |
|-------------------------|---|
| Inf. à 200 ng/ml | Signes de manque probables, inefficacité thérapeutique |
| 200 à 400 ng/ml | Peu ou disparition des signes de manque, blocage des récepteurs opiacés incomplet |
| 400 à 500 ng/ml | Optimal : habituellement plus de signes de manque, blocage des récepteurs opiacés effectif |
| 500 à 700 ng/ml | Signes de manque improbables, monitoring clinique (risque d'overdose) |
| Sup. à 700 ng/ml | Signes de manque improbables, rechercher les raisons d'une posologie/méthadonémie élevée, monitoring clinique (/OD) |

Principes de détermination de la dose de méthadone : Niveau de méthadonémie



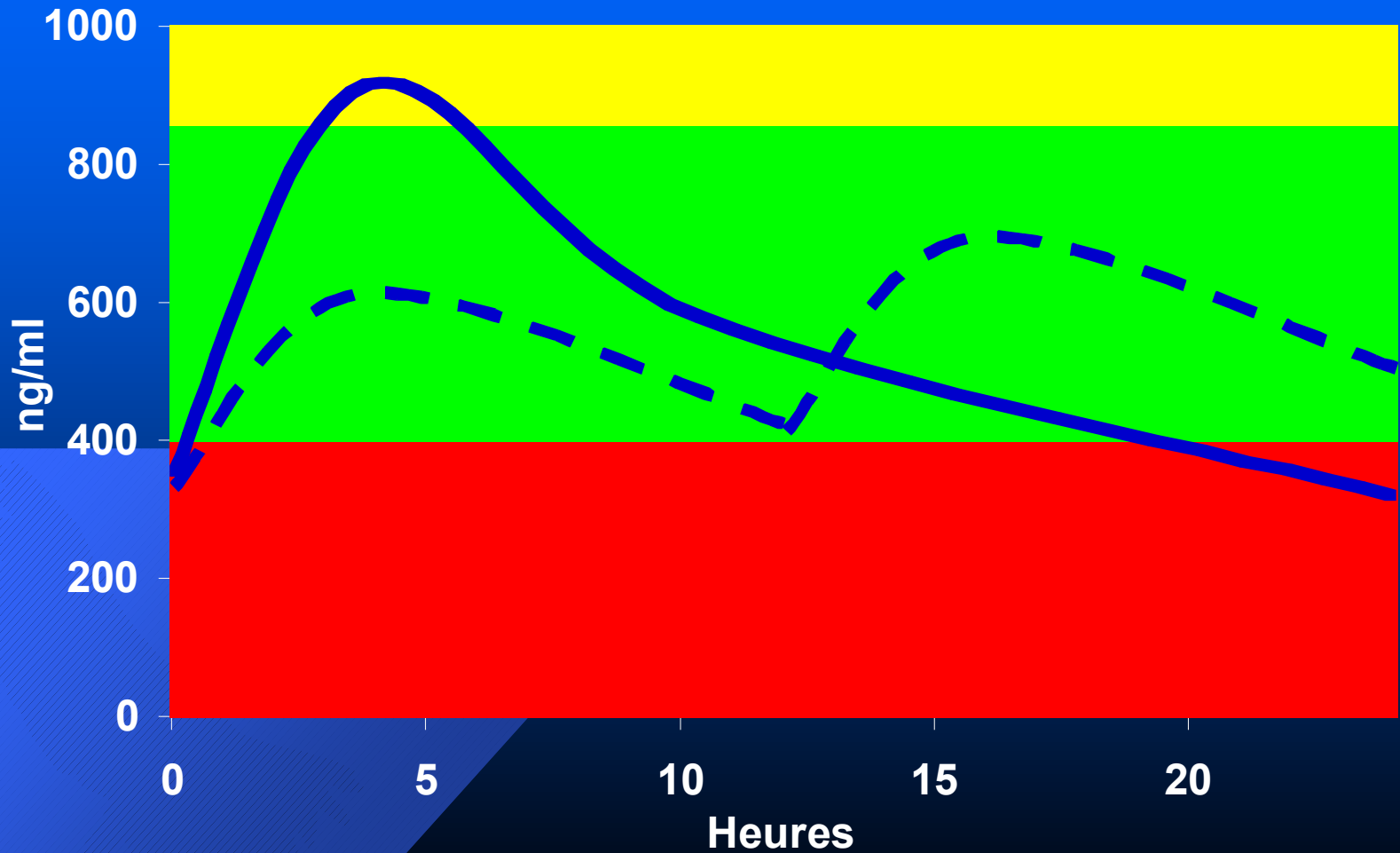
La bi-prise quotidienne

Quand ?:

Signes cliniques : patients hyper-sédatisés dans les 3 heures qui suivent la prise, avec apparition de signes de manque avant la prise suivante

Confirmation : la méthadonémie au pic est 2 fois supérieure à la méthadonémie résiduelle

Métaboliseur rapide / bi-prise quotidienne



Méthadone et allongement du QT

Précaution :

« En raison des risques de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointe), nous formulons la recommandation de ne pas prescrire un dosage entraînant une méthadonémie à 24 heures de plus de 1000 ng/ml, ce taux ayant fait la preuve de son innocuité cardiaque toutes ces dernières années chez de très nombreux patients ».

Il peut être utile de préconiser un ECG à l'initiation du traitement (notamment en cas de co-prescriptions avec des médicaments allongeant le QT), ou en cas de posologie inhabituelle.