

# Traitements de substitution de la dépendance aux opiacés

Nicolas Ansermot, Severine Crettol, Chin Eap  
Unité de Pharmacogénétique et de Psychopharmacologie clinique  
Département de Psychiatrie du CHUV  
Hôpital de Cery, 1008 Prilly



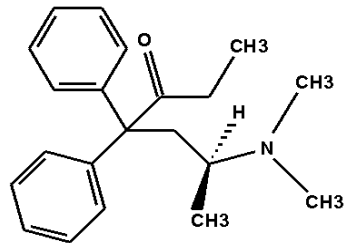
## Dépendance aux opiacés

### *Traitements de substitution enregistrés en Suisse*

- **(R,S)-méthadone** (solution à 1% = 10 mg/ml)
- **(R)-méthadone** = lévométhadone (L-Polamidon®  
solution à 0.5% = 5 mg/ml)
- **Buprénorphine** (Subutex®)
- **Morphine retard** (Sevre-Long®)
- **(Diacétylmorphine** = diamorphine = héroïne (Diaphin®))



## (R,S)-méthadone

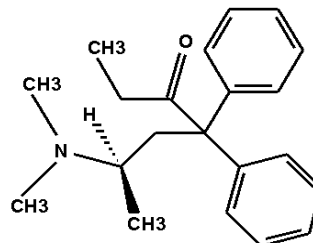


**(R)-méthadone**

**Forme active**

Action agoniste  $\mu$  10x plus puissante que (S)-méthadone

Kristensen et al., Life Sci 1995;56(2):PL45-50



**(S)-méthadone**

**Forme inactive et cardiotoxique**

Blocage hERG 3.5x plus puissant que (R)-méthadone

Eap et al., CPT 2007;81(5):719-28  
Lin et al., Cardiology 2009;113(1):59-65



## (R,S)-méthadone

- **Formes pharmaceutiques disponibles:**

- Solution de (R,S)-méthadone 1% Ph. Helv. (10 mg/ml), diluée avec du sirop avant administration, prescription toujours en **mg**
- Gélules de méthadone carmelcaps CHUV: usage limité
- Directive médecin cantonal: ne pas prescrire les cp de Kétagline®

- **Mécanisme d'action:**

- Agoniste opioïde  $\mu$  et antagoniste récepteurs NMDA



## (R,S)-méthadone

- **Pharmacocinétique:**

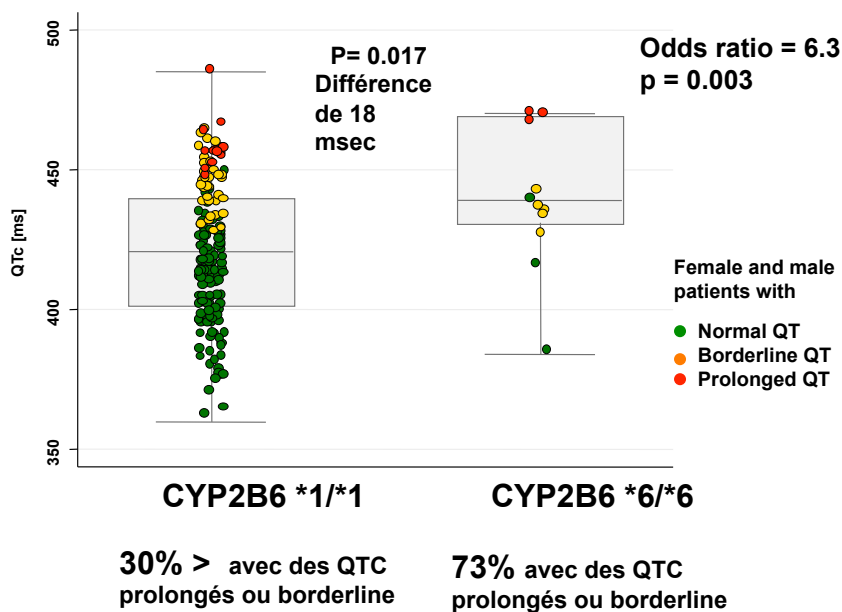
- Concentration maximale: **3-4h**
- Demi vie d'élimination: **25h** (20-40h)
- Administration **1x/j** (si métabolisme rapide objectivé 2x/j mais en principe lorsque petite dose prescrite)
- Métabolisme hépatique: **CYP2B6 (S>R), CPY3A, (CYP2D6)**
- Grande variabilité interindividuelle (polymorphisme génétique)
- Interactions médicamenteuses avec inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques

- **Effets secondaires (exemples):**

- Dépression respiratoire, constipation, nausées chroniques, hypersudation, prolongation du QTc (torsades de pointes)
- A long terme: troubles endocriniens et cognitifs, hyperalgie



### Les métaboliseurs CYP2B6 lents ont des intervalles QTc plus élevés



Eap et al., Clin Pharmacol Ther 81:719-728, 2007

## (R,S)-méthadone

- **Initiation du traitement: Guidelines WHO 2009**
  - Dose journalière initiale: généralement **max 20 mg**
  - Lors de tolérance élevée: **max 30 mg** le 1<sup>er</sup> jour
  - En cas de tolérance faible ou incertaine: **10-15 mg** le 1<sup>er</sup> jour
  - Si symptômes de manque significatifs 2-3 h après la prise: ajout possible de **5-10 mg** (et augmentation correspondante de la dose le lendemain)
  - En cas de sédation, réduire la dose du lendemain (risque d'accumulation)
- **Stabilisation: Guidelines WHO 2009**
  - Augmentation de **5-10 mg** tous les quelques jours, au besoin
  - Augmentation de **max 20 mg/semaine**
  - Dose habituelles: **60-120 mg/jour**



## (R,S)-méthadone

- **Initiation du traitement: Recommandations SSAM 2013**
  - Dose initiale: généralement **max 30 mg**
  - Lors de preuves fiables de tolérance moyenne à élevée, **la dose initiale peut être légèrement supérieure**. Si présence de signes cliniques de sevrage évidents 3 h après la prise, une dose supplémentaire de **max 20 mg** peut être administrée
- **Stabilisation: Recommandations SSAM 2013**
  - Augmentation de **max 5-10 mg/jour**, selon clinique
  - En début du traitement, surveiller les signes d'intoxication (sédation), et réduire immédiatement la dose le cas échéant (**accumulation!**)
  - Au **max 60 mg/jour** après 1 semaine et **max 100 mg/jour** après 2 semaines (Eap et al. Clin Pharmacokinet 2002;41(14):1153-93)
  - Dose minimale chez la majorité des patients: **60-80 mg/j**
  - Dose plus faibles ou plus hautes possible (basé sur clinique)



## (R,S)-méthadone

- **Passage de la buprénorphine à la (R,S)-méthadone: WHO 2009**

- Commencer la (R,S)-méthadone 24 h après la dernière dose de buprénorphine
- Buprénorphine  $\geq 8$  mg/j => commencer avec **30 mg/j** de (R,S)-méthadone
- Buprénorphine **4-8 mg/j** => commencer avec **20-30 mg/j** de (R,S)-méthadone
- Buprénorphine  $< 4$  mg/j => commencer avec  $< 20$  mg/j de (R,S)-méthadone

CAVE: buprénorphine agoniste partiel des récepteurs mu, donc beaucoup moins susceptible de provoquer des dépressions respiratoires que la méthadone !



## (R,S)-méthadone

- **Doses manquées: Guidelines WHO 2009**

- **1-2 doses:** reprendre directement la **dose habituelle**
- **3 doses:** réduire la dose suivante de **25%**, puis si bonne tolérance reprendre ensuite la dose habituelle
- **4 doses:** réduire la dose suivante de **50%**, puis si bonne tolérance augmentation de la dose sur plusieurs jours jusqu'à la dose habituelle
- **> 4 doses:** reprendre le **schéma d'initiation de base**



## (R,S)-méthadone

### Suivi ECG

- **ECG doit être effectué chez les patients à risque: *Swissmedic 2015***
  - Avant introduction du traitement
  - Après augmentation de la dose
- **Patients à risque: *Swissmedic 2015***
  - Pathologie cardiaque
  - Troubles électrolytiques
  - Co-médications qui prolongent le QT
  - Co-médications qui inhibent le métabolisme de la (R,S)-méthadone
  - Insuffisance hépatique
- **ECG doit être effectué si dose de (R,S)-méthadone  $\geq 100$  mg/j**  
*Directive médecin cantonal (VD) 2010*



## (R,S)-méthadone

### Dosage plasmatique (TDM)

- Recommandé en cas de dose élevée, notamment si  $> 120$  mg/j
- Présence de facteurs de risques cardio-vasculaires
- Suspicion de métabolisme lent ou rapide
- Présence d'inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques
- Effets secondaires ou réponse thérapeutique insuffisante
- Marges thérapeutiques (R,S)-méthadone: 400-600 ng/ml
- ECG recommandé en cas de taux élevé, notamment si (R,S)-méthadone  $> 800$  ng/ml ou présence de facteurs de risque
- ECG si possible au pic de concentration plasmatique (2-4h post-dose)
- Cinétique (R,S)-méthadone: ratio T4/T0: permet d'objectiver un métabolisme rapide => dans ces cas la dose peut être fractionnée en deux



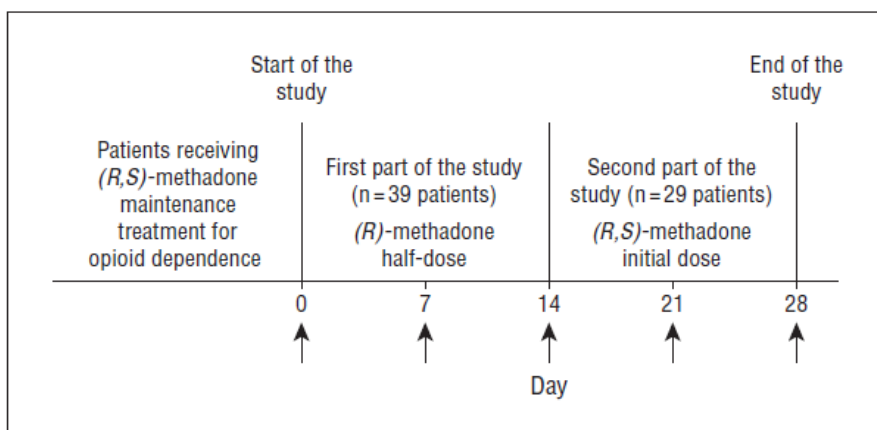
### QT long, torsades de pointes et blocage du canal hERG

Drug	IC <sub>50</sub> for HERG IC <sub>50</sub> /C <sub>max</sub>	Ratio: Block
LAAM	2.2 μM	2.2
Methadone	9.8 μM	2.7
EDDP	>50 μM	>50
Meperidine	75 μM	58
Fentanyl	1.8 μM	60
Buprenorphine	7.5 μM	208
Morphine	>1mM	>400
Codeine	>300 μM	>455

*Katchman et al., J Pharmacol Exp Ther 303: 688-694, 2002*

### DE LA PAILLASSE AU LIT DU PATIENT: ETUDE CLINIQUE AVEC LA R, ET R,S-METHADONE

Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: impact on QTc interval



Arrows: ECG measurements and blood samples for methadone plasma quantification.

*Ansermot et al., Arch Intern Med. 2010;170(6):529-536*

## (R)-méthadone = lévométhadone

- **Forme pharmaceutique disponible:**
  - L-Polamidon® solution à 5 mg/ml (autorisé en CH depuis 06/2015)
- **Avantage:**
  - Enantiomère actif pur, moins de risque de prolongation du QTc que le mélange racémique
- **Etude clinique:**
  - Remplacement de la (R,S)-méthadone par une demi-dose de (R)-méthadone chez 39 patients dépendants aux opiacés

	QTcF, med (IQR)
Jour 0	423 (398-440) ms
Jour 7	418 (394-429) ms, p=0.05
Jour 14	412 (395-431) ms, p=0.06

Ansermot et al., Arch Intern Med. 2010;170(6):529-36



## (R)-méthadone = lévométhadone

- **Initiation du traitement: *Swissmedic 2015***
  - Dose journalière initiale: **10 mg**
  - Lors de tolérance élevée: **15 mg** le 1<sup>er</sup> jour
  - En cas de tolérance incertaine: **5-7.5 mg** le 1<sup>er</sup> jour
  - Si symptômes de sevrage clairs après 4h: ajout possible de **max 10 mg**
- **Stabilisation: *Swissmedic 2015***
  - Augmentation de **max 2.5-5 mg/jour**, selon symptômes de manque
  - Si signes d'intoxication: réduire immédiatement la dose
  - Doses habituelles: **30-40 mg/jour**
  - Doses **plus faibles** ou **> 60 mg/j** peuvent être nécessaires





## (R)-méthadone = lévométhadone

- **Passage d'un traitement de substitution en cours à la (R)-méthadone: *Swissmedic 2015***
  - Le passage se fait du jour au lendemain
  - Equivalence: **1 mg de (R,S)-méthadone = 0.5 mg de (R)-méthadone**
  - Equivalence: **12-16 mg de morphine = 1 mg de (R)-méthadone**
  - Passage de la **buprénorphine** ou de la **diamorphine** à la (R)-méthadone: se baser sur les paramètres cliniques pour déterminer la posologie adéquate



## Morphine

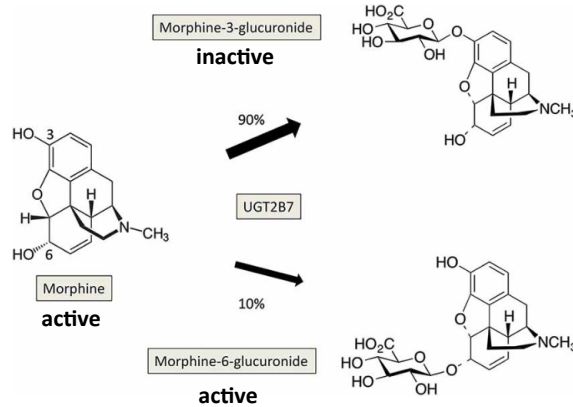
- **Forme pharmaceutique disponible (ttt de substitution)**
  - **Sevre-Long®** (capsules contenant des granulés retard à 30, 60, 120 ou 200 mg), administration 1x/j
- **Autres formes pharmaceutiques disponibles (ttt de la douleur)**
  - **Sevredol®** (comprimés à libération immédiate ou suppositoires), administration toutes les 4h, car demi-vie de la morphine très courte (2-4h)!
  - **MST® Continus®** (comprimés retard et suspension contenant des granulés retard), administration 2x/j !
  - **Kapanol®** (capsules contenant des granulés retard), administration 2x/j !
- **Mécanisme d'action:** Agoniste opioïde  $\mu$
- **Avantage:** Pas de risque de prolongation du QTc



# Morphine

- **Pharmacocinétique Sevre-Long®:**

- Concentration maximale: **2-6h**
- Demi-vie apparente d'élimination: **7.5h** (à jeun), **12.5h** (post-prandial)



# Morphine

- **Initiation du traitement avec Sevre-Long®: *Swissmedic 2015***

- Jour 1: **200 mg**, puis si symptômes de manque après min 6h et bonne tolérance: **200 mg** supplémentaire possible
- Jour 2: **320 mg**
- Ensuite: augmentation si nécessaire de **120 mg/j**

- **Stabilisation avec Sevre-Long®: *Swissmedic 2015***

- Doses habituelles: **500-800 mg/j**

## Morphine

- **Passage de la méthadone au Sevre-Long®: *Swissmedic 2015***
  - Passage du jour au lendemain d'une forme à l'autre
  - Equivalence: **1 mg méthadone ≈ 6 à 8 mg de morphine** (chez les métaboliseurs normaux de la méthadone)
  - Si métabolisme rapide de la méthadone: commencer avec une équivalence nettement plus faible (**SSAM 2013**): **1 mg méthadone ≈ 2 mg de morphine** (*off-label Swissmedic*)
- **Passage de la buprénorphine au Sevre-Long®: *Swissmedic 2015***
  - Passage du jour au lendemain d'une forme à l'autre
  - Adaptation du traitement selon la clinique



## Buprénorphine

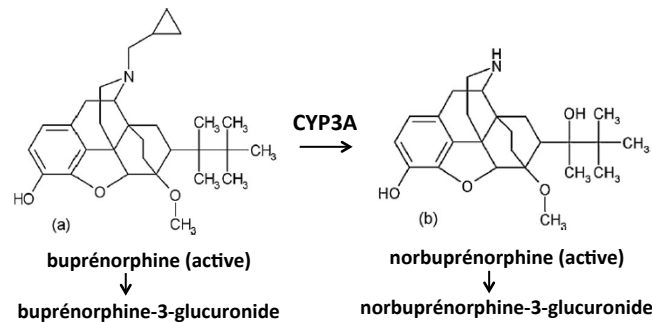
- **Forme pharmaceutique disponible:**
  - **Subutex®**, comprimés sublinguaux à 0.4, 2 et 8 mg
- **Mécanisme d'action:**
  - Agoniste partiel opioïde  $\mu$  et antagoniste opioïde  $\kappa$
  - Liaison sur récepteurs  $\mu$  plus forte que héroïne ou méthadone
  - Effet plafond => dose > 32 mg/j pas ou probable faible augmentation du risque de dépression respiratoire
- **Avantage:**
  - Pas de risque de prolongation du QTc
  - Peu de risque de dépression respiratoire (sauf si sédatifs ou alcool)



# Buprénorphine

- **Pharmacocinétique:**

- Très fort effet de premier passage hépatique => **administration sublinguale stricte** (5-10 minutes)
- Concentration maximale: **1.5 h**
- Demi vie de distribution **2-5h**, demi-vie d'élimination **20-25h**
- Demi-vie biologique plus longue, administration 1x/j



# Buprénorphine

- **Initiation du traitement: *Swissmedic 2015***

- Au min 6 h après la dernière prise d'opiacés ou après apparition des 1<sup>er</sup> signes de sevrage
- Dose initiale: généralement **2 mg** (0.8 mg que si dépendance légère)
- En cas de besoin et si bonne tolérance après min 4h: **2 mg** supplémentaire
- 2<sup>ème</sup> jour: si besoin et si bonne tolérance: **4 ou 8 mg** en une seule prise

- **Stabilisation: *Swissmedic 2015***

- La dose peut être augmentée par paliers, si nécessaire
- Doses habituelles: **8-16 mg/j (max 32 mg/j)**

## Buprénorphine

- **Initiation du traitement: *Guidelines WHO 2009***
  - Au min 6 h après la dernière prise d'héroïne ou après apparition des 1<sup>er</sup> signes de sevrage
  - Dose initiale: généralement **4 mg**
  - En cas de besoin et si bonne tolérance: **4 mg** supplémentaire possible le 1<sup>er</sup> jour
- **Stabilisation: *Guidelines WHO 2009***
  - La dose devrait être augmentée progressivement selon l'effet clinique
  - Doses recommandées: **8-24 mg/j (max 32 mg/j)**



## Buprénorphine

- **Initiation du traitement: *Recommandations SSAM 2013***
  - Au min 12 h après la dernière prise d'héroïne ou après apparition des 1<sup>er</sup> signes de sevrage
  - Débuter avec une dose de charge le 1<sup>er</sup> jour: d'abord **2 mg** puis **jusqu'à 3-4 x 8 mg** (correspondant à une dose totale de **34 mg!**)
  - Dès le 2<sup>ème</sup> jour: en général **max 16 mg/j** (même si était plus élevé à J1)
- **Stabilisation: *Recommandations SSAM 2013***
  - Doses habituelles: **8-12 mg/j (max 32 mg/j)**



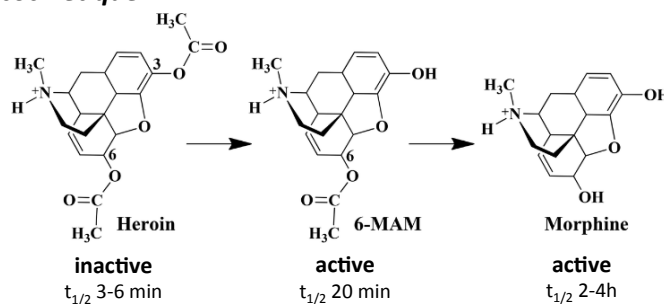
## Buprénorphine

- **Passage de la (R,S)-méthadone à la buprénorphine:**
  - D'abord réduire progressivement la dose jusqu'à 30 mg/j, puis arrêter; débuter la buprénorphine min 24 h après la dernière dose, idéalement après apparition de signes évidents de sevrage (**Guidelines WHO 2009**)
  - Pas possible de donner une dose équivalente car grande variabilité individuelle et relation dose-réponse entre agoniste pur et agoniste partiel n'est pas linéaire => se baser sur la clinique (**SSAM 2013**)



## Diacétylmorphine = diamorphine = héroïne

- **Formes pharmaceutiques disponibles:**
  - **Diaphin®:** injection iv ou comprimés à 200 mg IR ou 200 mg SR
- **Prescription:**
  - Uniquement dans des **centres spécialisés autorisés par l'OFSP**, après échec des traitements de 1ère ligne
- **Pharmacocinétique:**



## Références

- **Swiss Society of Addiction Medicine (SSAM) - 2013.** Recommandations médicales pour les traitements basés sur la substitution (TBS) de la dépendance aux opioïdes.  
<http://www.ssam.ch/SSAM/sites/default/files/Recommandations%20TBS%205%2003%202013.pdf>
- **World Health Organization (WHO) - 2009.** Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence.  
[http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/opioid\\_dependence\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf)
- **Directives du Médecin cantonal (VD) - 2010.** Prescription, dispensation et administration des stupéfiants destinés à la prise en charge de personnes dépendantes.  
[http://www.vd.ch/fileadmin/user\\_upload/themes/sante/Dependances/Drogues\\_illegales/Substitution\\_Directives\\_MC\\_20100501\\_Vdef.pdf](http://www.vd.ch/fileadmin/user_upload/themes/sante/Dependances/Drogues_illegales/Substitution_Directives_MC_20100501_Vdef.pdf)
- **Swissmedic 08/2015.** Information suisse officielle sur les médicaments.  
<http://www.swissmedicinfo.ch>

