

## **AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE**

### **Avis relatif aux traitements de substitution chez les usagers de drogues de type opiacé**

Date de validation: 18/10/2006

Numéro CSH : **CSH 8178**

### **1. Introduction et Questions**

Lors des séances du 21 juin et du 30 août 2006, un groupe de travail *ad hoc* du Conseil Supérieur d'Hygiène a émis un avis répondant aux questions posées par le Cabinet de Monsieur le Ministre de la Santé publique (par un courrier adressé au CSH en date du 20/03/2006 sous les références RW/PB/dp/09/14306 et Psy/DB/51/2006) relatives aux traitements de substitution chez les usagers de drogues de type opiacé.

Le courrier du Cabinet précise les questions suivantes :

« (.....)

*Auriez-vous l'amabilité de me faire parvenir des réponses aux questions suivantes :*

*1. Quelles combinaisons de la méthadone et la buprénorphine d'une part et d'autres médicaments doivent être évitées prioritairement ?*

*2. Si certaines combinaisons entre des médicaments de substitution et d'autres médicaments restent possibles, quelles doses sont à respecter ?*

*3. Il nous a été communiqué que des patchs de méthadone existent sur le marché. Quelle est l'opinion du Conseil par rapport à ce type de médicament ?*

*4. Y-a-t-il d'autres recommandations précises et actuelles concernant des bonnes pratiques dans le cadre des traitements de substitution.*

*(.....) ».*

**Mots-clés : méthadone, buprénorphine, traitements de substitution, assuétudes, drogues, opiacés, interactions, associations**

## 2. Remarques préliminaires

Avant de répondre concrètement aux différentes questions, rappelons quelques éléments :

- a. Nous confirmons dans le présent avis que les traitements de substitution chez les usagers de drogues de type opiacés apportent une amélioration notable en termes de santé publique, en particulier au niveau de la diminution de la mortalité, comme l'ont d'ailleurs démontré les études récentes commanditées par la Politique Scientifique Fédérale (voir références) ainsi qu'une étude française (Pirnay S, 2004).
- b. Les recommandations émises précédemment concernant les doses d'opioïdes de substitution à prescrire sont toujours valables : les doses efficaces habituellement observées pour la méthadone, se situent entre 60 et 100 mg mais vu la très grande variabilité individuelle, il peut être nécessaire de prescrire des doses beaucoup plus faibles ou beaucoup plus élevées à certains patients. Pour la buprénorphine, la dose moyenne est de 16 à 32 mg par jour avec aussi une variabilité individuelle, un indispensable écolage du patient à la prise sublinguale et la prise en compte de son hydrosolubilité ; elle peut amener à des auto-injections en intraveineux. Ce risque est fortement corrélé à un sous-dosage de buprénorphine (usagers de drogues qui ne suivent pas un traitement régulier ou prescriptions insuffisantes), et à un mauvais apprentissage de l'usage sublingual (Reisinger M, 2006).
- c. Des recherches sont en développement sur l'intérêt du dosage des concentrations plasmatiques de la méthadone dans le cadre de l'optimisation du suivi des utilisateurs de méthadone. Ces travaux ne permettent pas aujourd'hui de faire des recommandations dans ce sens. De plus, la méthadone est administrée en tant que mélange racémique, et les dosages des concentrations plasmatiques de méthadone réalisés en routine ne font pas la distinction entre les isomères. Il reste recommandé de se baser sur l'évolution clinique du patient pour ajuster les doses. À côté de l'apparition possible d'effets secondaires dus à un surdosage, il faut également être attentif à ceux provoqués par un sous-dosage.
- d. La fréquence de la survenue d'interactions avec d'autres médicaments est souvent sous-estimée. La gravité de cet aspect ne peut être négligée.

### 3. Réponses aux questions

#### 1. Quelles combinaisons de la méthadone et la buprénorphine d'une part et d'autres médicaments doivent être évitées prioritairement ?

L'association de méthadone ou de buprénorphine avec d'autres médicaments peut provoquer des interactions. Celles-ci peuvent avoir comme conséquence la diminution de l'effet espéré (avec par exemple des phénomènes de manque) ou l'augmentation des effets (surtout les effets non désirés des opioïdes tels qu'une augmentation de l'action sédatif et, pour la méthadone, l'allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme avec un risque de torsades de pointes). Il est important d'être au courant de la possibilité de telles interactions. Dans certains cas, on évitera l'association (par ex. s'il s'agit d'une association d'un opioïde avec un antagoniste de cet opioïde, ou d'un agoniste-antagoniste mixte ; voir plus loin). Dans d'autres cas (par ex. l'association avec d'autres médicaments qui dépriment le système nerveux central ou lorsqu'il existe des interactions pharmacocinétiques ; voir plus loin), cela peut nécessiter une adaptation des doses, mais il n'existe pas de règle stricte à ce propos.

En pratique, il est important de faire la différence entre la possibilité théorique d'une interaction (par ex. sur base de mécanismes d'action ou d'une étude in vitro), et des interactions pour lesquelles la pertinence clinique a été démontrée in vivo. On sait ainsi que pour certaines associations, la méthadone peut augmenter le risque d'allongement du QT, mais d'après une analyse rétrospective faite par le FDA (U.S. Food and Drug Administration), il semble que le risque de torsades de pointes est très peu élevé.

Les interactions peuvent être pharmacocinétiques (c-à-d conduire à une augmentation ou à une diminution des concentrations de méthadone ou de buprénorphine dans l'organisme) ou pharmacodynamiques (c-à-d modifier l'effet, sans changement des concentrations de méthadone ou de buprénorphine dans l'organisme).

#### 1.1. Interactions pharmacodynamiques

Un certain nombre d'interactions pharmacodynamiques avec des opioïdes (méthadone ou buprénorphine) sont possibles.

- L'effet d'un opioïde diminue quand un antagoniste (p. ex. naloxone, naltrexone) et un agoniste-antagoniste mixte (p.ex. pentazocine, buprénorphine) sont administrés concomitamment : de telles associations doivent être évitées ; l'association de méthadone et de buprénorphine est par exemple contre-indiquée. Il a aussi été rapporté qu'avec le tramadol, des symptômes de manque sont observés chez les personnes sous opioïdes.
- L'effet déprimant d'un opioïde sur le système nerveux central peut être renforcé par l'association avec n'importe quelle autre médication ou substance qui déprime le système nerveux central (alcool, hypnotiques, antidépresseurs, antipsychotiques), y compris d'autres opiacés administrés par exemple pour des raisons médicales diverses (ex. : lors d'anesthésies). Une adaptation des doses peut être nécessaire. Ceci vaut par exemple pour toutes les benzodiazépines et assimilés et tout particulièrement pour la flunitrazépam que l'on trouve encore trop fréquemment dans les associations de prescription avec un opioïde de substitution ou en automédication par certains usagers de drogues. Pour

rappel, chez bon nombre d'usagers de drogues de type opiacé, la prise de certaines benzodiazépines et tout particulièrement de flunitrazépam déclenche une « réaction paradoxale » - recherchée par ailleurs par ces mêmes usagers – de grande excitation, stimulation, désinhibition et souvent de grande violence en lieu et place de l'effet habituel de sédation. Si une molécule de type benzodiazépine devait être prescrite, on privilégiera celles à plus longue durée d'action qui induisent moins de risque de dépendance comparativement aux molécules à courtes durée de demi-vie, qui par ailleurs sont plus recherchées par certains usagers de drogues pour l'effet « recherche de sensations ».

## 1.2. Interactions pharmacocinétiques

Sur le plan pharmacocinétique, des interactions avec les opioïdes de substitution existent aussi, mais il est important de remarquer que de telles interactions n'ont pas toujours des conséquences cliniques. Il est souhaitable d'avoir une confirmation par des études cliniques ou des observations de cas individuels.

### 1.2.1. Méthadone

Des interactions sont possibles au niveau des différents processus pharmacocinétiques (absorption, distribution et liaison protéique, biotransformation, excrétion rénale) mais l'attention est surtout portée sur les interactions au niveau de la métabolisation de la méthadone. La méthadone est principalement métabolisée par l'iso-enzyme CYP3A4 dans la paroi intestinale (premier passage) et dans le foie ; d'autres iso-enzymes, dont CYP2D6 (et CYP2B6 comme décrit plus récemment), peuvent également avoir un rôle. L'attention est surtout accordée aux interactions où intervient une possible inhibition ou induction de la CYP3A4. Il est en effet possible que l'effet de la méthadone augmente ou diminue, suite à l'administration simultanée de médicaments qui inhibent ou induisent le CYP3A4, et qu'il est nécessaire, si l'on souhaite quand même associer ces médicaments, d'adapter les doses.

Par ailleurs, il est utile de rappeler que la méthadone est disponible en tant que composé racémique et on sait qu'il existe une stéréosélectivité au niveau de la métabolisation par le CYP3A4. En ce moment, il y a pourtant peu de données qui permettent de déterminer le rôle de cette stéréosélectivité concernant les interactions.

Dans le « Répertoire Commenté des Médicaments 2006 », on peut trouver un inventaire des inhibiteurs et inducteurs de la CYP3A4 :

**Inhibiteurs du CYP3A4:** amiodarone, cimétidine, ciprofloxacine, clarithromycine, diltiazem, érythromycine, fluoxétine, fluvoxamine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, nelfinavir, norfloxacine, jus de pamplemousse, ritonavir, saquinavir, télithromycine, vérapamil, voriconazole.

**Inducteurs du CYP3A4 :** barbituriques, carbamazépine, efavirenz, felbamate, phénytoïne, névirapine, rifabutine, rifampicine, Millepertuis, topiramate.

En associant la méthadone et une de ces substances, des interactions dues à une modification des concentrations plasmatiques sont en principe possibles ; ce qui se passera en pratique est souvent imprévisible et dépend des propriétés et des doses de l'inducteur ou de l'inhibiteur, mais aussi des caractéristiques individuelles de la personne. Pour certaines de ces substances, des études cliniques avec mesures de concentrations plasmatiques de la méthadone sont disponibles ; dans un certain nombre d'études, il existe aussi des informations concernant l'effet modifié (ex. : le déclenchement de symptômes de

manque). Les principales informations sont cependant tirées de 'case reports', qui ne sont pas toujours concluants.

Pour certains médicaments, il y a un effet démontré sur les concentrations plasmatiques de méthadone en cas d'association avec d'autres médicaments : souvent il s'agit d'une inhibition ou d'une induction de la CYP3A4, mais d'autres mécanismes (par exemple l'influence sur d'autres enzymes CYP) ne sont parfois pas à exclure.

Ferrari et al. (2004) ont résumé ces études de la manière suivante :

#### **Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone par\***

- amitriptyline, fluoxétine, fluvoxamine
- diazépam/midazolam
- moclobémide
- kétoconazole, fluconazole
- érythromycine
- indanavir, zidovudine
- et aussi jus de pamplemousse
- ...

#### **Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone par\***

- carbamazépine, phénytoïne
- rispéridone
- dexaméthasone
- disulfiram
- rifampicine, rifabutine
- abacavir, amprénavir, didanozide, evafirenz, nelfinavir, névirapine, ritonavir, stavudine
- les associations ritonavir + lopinavir, ritonavir + saquinavir, ritonavir + nelfinavir, ritonavir + nelfinavir + névirapine, névirapine + evafirenz, abacavir + amprenavir.
- ...

Il est important de remarquer qu'il existe une variation interindividuelle très prononcée dans la relation entre les concentrations plasmatiques de méthadone (même mesurées de manière stéréosélective) et l'effet clinique, de sorte que la mesure de ces concentrations plasmatiques n'apporte d'habitude aucune aide dans l'adaptation de la posologie, par exemple, lors de l'apparition d'interactions.

### 1.2.2. Buprénorphine

Des interactions peuvent se produire surtout à la suite de l'inhibition ou de l'induction de la CYP3A4 par d'autres médicaments (voir liste des inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 ci-dessus). Les données in vivo qui confirmeraient cette possibilité sont rares. On s'attend à moins de problèmes à la suite de telles interactions qu'avec la méthadone, étant donné que la buprénorphine est un agoniste-antagoniste mixte.

---

\* Ces énumérations ne sont pas exhaustives.

**2. Si certaines combinaisons entre des médicaments de substitution et d'autres médicaments restent possibles, quelles doses sont à respecter ?**

Dans certains cas, il est possible d'éviter une médication qui risque d'être inter-agissante. Pourtant, un certain nombre d'associations sera quand même utilisé, par exemple les associations avec d'autres médicaments qui dépriment le système nerveux central, ou avec des médicaments qui ont une influence sur le CYP3A4. Comme déjà mentionné plus haut, il est toutefois très difficile, voire impossible, de prédire ce qui se passera chez un individu en particulier. C'est pourquoi il n'est pas possible de donner une réponse quantitative à la question posée. En revanche, on peut affirmer que lorsqu'on soupçonne une interaction avec un effet renforçant, le mieux est de diminuer la dose de l'opioïde et de la médication concomitante, avec un suivi rigoureux et une adaptation éventuelle des doses. Lorsqu'on soupçonne une interaction avec un effet diminuant, on suivra le patient de très près pour pouvoir éventuellement procéder à l'adaptation de la dose de l'opioïde.

**3. Il nous a été communiqué que des patchs de méthadone existent sur le marché. Quelle est l'opinion du Conseil par rapport à ce type de médicament ?**

Nous n'avons pas connaissance de l'existence de patchs de méthadone en Belgique. La buprénorphine (comme par exemple Transtec®) peut être administrée de manière transdermique mais ceci ne fait actuellement pas l'objet d'une indication dans le cadre de traitements de substitution.

Il existe bien des « *sweat patches* » (ne contenant pas de produit), qui permettent un suivi de l'usage de méthadone ou d'autres drogues. Il s'agit ici d'une méthodologie de prélèvement qui semble être une alternative intéressante au *testing* urinaire car ces *patches* permettent un suivi sur une plus longue période de temps (par exemple une semaine).

**4. Y-a-t-il d'autres recommandations précises et actuelles concernant des bonnes pratiques dans le cadre des traitements de substitution ?**

Les patients nécessitent un contrôle régulier et un soutien attentif. On recommande deux contacts entre le patient et son médecin au cours des premières 24 heures (pour vérifier l'adéquation de la dose et éviter les surdosages), ensuite un contact par semaine pendant une période à déterminer par le prescripteur (quelques mois en général), puis contacts bi-mensuel, puis mensuels, en fonction des progrès cliniques et psychosociaux.

En fonction des spécificités individuelles, une fragmentation des doses journalières se révèle parfois indiquée et plus efficace qu'une seule dose quotidienne, dans la mesure où il existe chez le patient quelques signes de manque au cours de la journée, traduisant sans-doute des fluctuations des taux sériques.

Il est important de prévenir les patients des interactions médicamenteuses possibles et de leur recommander spécialement d'éviter l'alcool et les benzodiazépines. Les associations médicamenteuses telles que reprises dans la réponse à la première question doivent être surveillées.

Il y a en général une grande variabilité dans la réponse individuelle aux médicaments et cela vaut également pour la méthadone et la buprénorphine. Des travaux récents ont investigué les taux plasmatiques efficaces dans les traitements de substitution mais aucun consensus ne s'en est dégagé. Il n'est donc recommandé de procéder à un dosage qu'en cas de problèmes particuliers ou en l'absence de réponse adéquate. Si comme recommandé précédemment, on constate qu'habituellement, les doses efficaces de méthadone se situent entre 60 et 100 mg, certains patients sont suffisamment monitorés avec une plus faible dose et d'autres nécessitent des doses plus élevées. Par exemple, une étude (Chin B. Eap, 2002) a montré qu'il n'y a aucun argument contre le fait de prescrire des doses supérieures à 100 mg lorsque c'est nécessaire. C'est la réponse clinique qui doit orienter le choix de la dose et dans tous les cas, le prescripteur doit pouvoir justifier le choix de la dose prescrite. La variabilité de réponse clinique à la méthadone s'explique dans certains cas – comme pour tout autre médicament – par le polymorphisme génétique de certains isoenzymes (à ce titre, c'est le cytochrome P 450 qui est le mieux connu).

Il est également important d'adapter la posologie chez les femmes enceintes sous méthadone, surtout au 3<sup>ème</sup> trimestre car la grossesse entraîne des modifications métaboliques et une diminution des taux plasmatiques, avec risque de rechute. La grossesse n'est pas une contre-indication à entamer ou poursuivre un traitement de substitution, au contraire. Le traitement de choix pour les héroïnomanes reste la méthadone qui a montré une diminution de l'incidence des complications fœtales et obstétricales ainsi qu'une diminution de la mortalité et de la morbidité. Elle permettra une stabilisation de l'état clinique et une disparition rapide de tous les symptômes de sevrage. La dose de méthadone devra parfois être augmentée en fin de grossesse en raison de l'augmentation du volume plasmatique circulant à cette période (Van Woensel, 2000). Le sevrage du bébé à la naissance peut être atténué par l'allaitement et par l'administration brève d'un opioïde<sup>1</sup>.

Rappelons que les traitements de substitution concernent généralement une population dans laquelle des mésusages peuvent survenir, entraînant parfois des conséquences fatales.

La méthadone peut être distribuée aux usagers de drogues de type opiacés sous forme de suspension orale ou de gélules. Il convient de dispenser la méthadone sous une forme pharmaceutique difficilement injectable, par exemple, par adjonction de gélifiant (ex. : la carboxyméthylcellulose). On constate une très grande variabilité dans les préparations magistrales. On peut se poser la question s'il n'y a pas lieu de standardiser la concentration et les excipients des solutions d'une part, les caractéristiques (poids, volume, excipients) des gélules d'autre part. Cette tâche pouvant être confiée à la Commission créée au sein du SPF Santé Publique – Direction Générale des Médicaments - en charge de l'élaboration du « Formulaire Thérapeutique Magistral ».

Enfin, il serait utile de rappeler aux médecins, aux pharmaciens et autres intervenants les risques d'accidents domestiques, surtout chez les enfants. Une campagne d'information relayée par les professionnels de la santé pourrait être envisagée.

La qualité et l'importance de l'accompagnement du patient reste un élément majeur du succès thérapeutique. Ceci est bien évidemment le rôle de l'équipe multidisciplinaire mais aussi, chaque fois que nécessaire, d'autres intervenants et en particulier le pharmacien.

---

<sup>1</sup> Dans certains centres, on administre encore l'exilir parégorique.

En ce qui concerne la buprénorphine, contrairement à ce qui vaut pour la méthadone, il est recommandé de ne débiter un traitement que lorsque des signes de manque des opiacés sont présents. En fait, vu le profil agoniste partiel de la molécule au niveau des récepteurs des opiacés, la buprénorphine est susceptible d'induire un syndrome de sevrage chez les patients sous héroïne. Par ailleurs, le passage de la prescription d'un produit de substitution vers un autre nécessite des procédures bien établies. Ainsi, l'administration de buprénorphine ne se fera qu'après 8 à 12h après la dernière prise d'héroïne ou plus de 24 à 48 h après la dernière dose de méthadone. Du fait de son effet « plafond », la buprénorphine présente relativement moins de risques d'overdose. On sera particulièrement attentif au risque d'autoinjection de la buprénorphine chez des usagers de drogues anciens injecteurs.



## 4. Références

Addiction Treatment Forum – Methadone-drug interactions, 3<sup>rd</sup> edition. November 2005  
[www.atforum.com/methadonedruginteractions.shtml](http://www.atforum.com/methadonedruginteractions.shtml)

Chin B. Eap. Interindividual Variability of the Clinical Pharmacokinetics of Methadone, Implications for the Treatment of Opioid Dependence. Clin. Pharmacokinetics. 2002; 41 (14):1153-1193.

Department of Health. The Scottish Office Department of Health. Welsh Office. Department of Health and Social Services, Northern Ireland. Drug Misuse and Dependence – Guidelines on Clinical Management. 1999; 40-41

Eap CB et al. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone. Clin. Pharmacokin. 2002; 41:1153-93

Ehret GB et al. Drug-induced long QT-syndrome in injection drug users receiving methadone. Arch. Int. Med. 2006; 166:1280-87

Farré M., Terán M.T., Roset P.N., Mas M., Torrens M., Camí J. Abuse liability of Flunitrazepam among methadone-maintained patients. Psychopharmacology 1998; 140: 486-495

Ferrari A. et al. Methadone - metabolism, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol. Research 2004; 50:551-9

Jacques J.P., Figiel C. (sous la dir.). Drogues et substitution ; traitements et prise en charge du sujet. De Boeck. 2006.

Ledoux Y. Evaluation de la Délivrance de Méthadone en Belgique. Academia Press. Gent 2005 ; 292 pp

Pelc I., Nicaise P., Corten P., Bergeret I., Baert I., Álvarez Irusta L., Casselman J. & Meuwissen K. Les traitements de substitution en Belgique, Développement d'un modèle d'évaluation des diverses filières de soins et des patients. Academia Press. Gent 2005; 189 pp.

Prodigy knowledge. Prodigy Guidance – Hypnotic or anxiolytic dependence. 2003.  
[http://www.prodigy.nhs.uk/benzodiazepine\\_and\\_z\\_drug\\_withdrawal](http://www.prodigy.nhs.uk/benzodiazepine_and_z_drug_withdrawal)

Reisinger M. Injecting buprenorphine tablets: a manageable risk. Heroin Addiction and Related Clinical Problems. A paraître en décembre 2006.

Répertoire Commenté des Médicaments. 2006

The Royal Australian College Of General Practitioners. Guidelines Benzodiazepines.  
<http://www.racgp.org.au/guidelines/benzodiazepines>

The National Institute Abuse from the Epidemiologic Trends in Drug Abuse. Fact sheet on Rohypnol. 1995. <http://store.health.org/catalog/facts.aspx?topic=65&h=Publications>

The Advisory Council on the Misuse of Drugs. Reducing drug related deaths. 2000; 72-73

Van Bouchaute J. Methadon – Navorming klinisch biogen. 2006

Van Bouchaute J., Vrijders A. Dossier Buprenorfine; Aanbevelingen voor het gebruik van buprenorfine – hoog gedoseerd – in de behandeling van opiaatafhankelijkheid. VAD 2005

## 5. Composition du Groupe de Travail

- Bogaert Marc (rapporteur)
- Brohee Jean-Paul
- Jacques Jean-Pierre
- Lamy Dominique
- Nicaise Pablo
- Papageorgiou Constantinos
- Pelc Isidore
- Reisinger Marc
- Rogiers Anne
- Seutin Vincent
- Van Bouchaute Jan
- Verbanck Paul
- Vrijders Annemie

La présidence de ce groupe de travail est assurée par le Prof. I. PELC et le secrétariat scientifique assumé par MARTIN S., MAES L. et DUBOIS J-J.

\*\*\*\*\*