

## Posologie adéquate de méthadone

### Mise en place du traitement

Elle est toujours initialisée en établissement de soins, de préférence par une équipe médicale formée à la prise en charge de ce type de patients. Le contrôle urinaire vient systématiquement confirmer la dépendance aux opiacés avant l'instauration du traitement de substitution.

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

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 envisagé dans les heures qui suivent (3 à 8 heures notamment)

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 se faire par palier de 5 mg

### 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	
● Larmoiement	
● 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)	
<b>SCORE TOTAL</b>	

## 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	3 Intense	4 Extrême
• Je suis anxieux					
• Je transpire					
• Mes yeux larmoient					
• J'ai le nez qui coule					
• J'ai la chair de poule					
• J'ai des tremblements					
• J'ai des frissons chauds					
• J'ai des frissons froids					
• Mes os et mes muscles me font mal					
• Je me sens nerveux					
• J'ai des nausées					
• J'ai des vomissements					
• Mes muscles tressautent					
• J'ai des crampes					
• Je suis à bout de nerfs					
<b>SCORE TOTAL</b>					

## 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'Eurometwork)

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.

## Les facteurs influençant la posologie de méthadone :

### 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 »

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

### 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

### **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 : 150 mg/jour

Posologie moyenne chez ceux n'ayant pas de comorbidité psychiatrique : 90 mg/jour

### **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

IMC = Indice de Masse Corporelle = Poids (Kgs)/Taille (m<sup>2</sup>)

### **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.

« 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. »

### **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).

### **L'hépatite C :**

Elle semble associée à la nécessité d'augmenter les posologies de méthadone.

Okruhlica et Klempova (1) 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 (2)(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 »)

### **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, pré-maturité, éclampsie. Les posologies doivent être augmentées, avec possibilité de bi-prise, si les symptômes persistent.

### **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®, Abacavir®, Amprenavir, Lopinavir, Ritonavir, Tipranovir), et nécessiter **rapidement** une augmentation de la posologie.

C'est plus particulièrement spectaculaire avec la rifampicine

### **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.

Atazanavir – Darunavir : Pas de données actuellement.

L'association de la Méthadone et Videx induit une diminution de 60 % des concentrations de Videx par ralentissement de la motricité gastrique .

L'association Méthadone – AZT entraîne une augmentation de l'aire sous la courbe de 40% : surveiller sa toxicité à l'introduction ou à l'élévation de dose de Méthadone.

Eviter l'association Méthadone et Di antalvic qui peuvent entraîner des troubles du rythme cardiaque.

## 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	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)

### **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.

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.