

Méthadone : de la pharmacocinétique à la pharmacologie clinique

V. VAZQUEZ⁽¹⁾, C. GURY⁽²⁾, X. LAQUEILLE⁽³⁾

Methadone : from pharmacokinetic profile to clinical pharmacology

Summary. In January 2002, the official French methadone legislation prescription was modified. Thus, the number of clinicians authorized to introduce methadone substitution was increased. Knowledge of the pharmacokinetic and pharmacological properties of this compound remains particularly important for its appropriate prescription. Bearing this in mind, we linked methadone pharmacokinetics to its pharmacological use in this article. **Methadone pharmacology.** Methadone is a synthetic opiate. Its mean bioavailability is around 75 %. Cytochrome P450 3A4 and 2D6 are involved in its hepatic metabolism. Its volume of distribution is of around 4 L/kg. The value of half-life elimination is of around 22 hours. These pharmacokinetic properties (long half-life, steady state concentration) are in favour of substitution use of this opiate. In practice, clinicians progressively introduce this substitution therapy to reach 80 mg +/- 20 mg per day, once daily. Therapeutic clinical goals are mainly to reduce craving, withdrawal symptoms, and to manage psychosocial problems and psychiatric co-morbidity. Practitioners should bear the latter in mind once substitution therapy has been appropriately initiated and stabilized. However, wide, interpatient, interindividual variability impacts on pharmacokinetic parameters. Subjects may be either high or poor metabolizers. Thus, bioavailability ranges from 36 to 100 %. Induction or inhibition of CYP450 significantly modifies methadone pharmacodynamic properties. Genetic variability and medication can induce non response to substitution, craving, or withdrawal symptoms. **Pharmacological interactions.** We describe here a large number of medications involved in pharmacokinetic or pharmacological interactions. Classical enzymatic inductors, such as antiepileptic molecules (phenobarbital, carbamazepin), antituberculosis compounds (rifampicin), or antiretroviral therapy (efavirenz, nevirapin, ritonavir), could possibly lead to respiratory depression for example. Metabolism inhibitors such as selective serotonin reuptake inhibitors (fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline) or antifungals of the azol groups could enhance plasma concentration and may sometimes lead to respiratory depression or death. Nevertheless, clinicians should know methadone pharmacokinetic properties and pharmacological interactions for the optimal opiate-dependant patients' management. **Clinical use.** Clinicians can use plasma concentrations as a useful indicator to reach substitution goals. The methadone plasmatic target value of 400µg/ml can be recommended for therapeutic drug monitoring. This dosage not only facilitates interaction detection, but also hand encourages communication with the patient.

Key words : Clinical pharmacology ; Drug monitoring ; Methadone ; Pharmacokinetics ; Pharmacological interactions.

Résumé. La méthadone est un opiacé de synthèse aux propriétés pharmacocinétiques spécifiques qui permettent un traitement de la substitution des pharmacodépendances opiacées. Après une prise orale, la méthadone est absorbée à 75 % en moyenne et subit un métabolisme hépatique. La

méthadone a un volume de distribution de 4 L/kg environ. Sa demi-vie est de 22 heures en moyenne. Ces propriétés pharmacocinétiques permettent une prise quotidienne unique. Le faible pic plasmatique et l'effet plateau des concentrations sanguines n'induisent pas les effets habituellement engen-

(1) Interne en Pharmacie, Service Hospitalo-universitaire de Santé Mentale et de Thérapeutique, Professeur Olié, CH Sainte-Anne, Université Paris V, 1, rue Cabanis 75014 Paris.

(2) Pharmacien des hôpitaux, Chef de service (à l'adresse ci-dessus).

(3) Psychiatre des hôpitaux (à l'adresse ci-dessus).

Travail reçu le 29 mars 2004 et accepté le 7 février 2005.

Tirés à part : V. Vazquez (à l'adresse ci-dessus).

drés par l'héroïne ou les médicaments opiacés détournés de leur usage. La variabilité interindividuelle du métabolisme de la méthadone entraîne de grandes variations des paramètres pharmacocinétiques et peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage ou d'un surdosage. Par ailleurs, les voies métaboliques sont communes à de nombreux médicaments. Les interactions médicamenteuses qui en résultent peuvent être responsables d'un échec thérapeutique en raison d'un sous- ou d'un surdosage. Le clinicien doit connaître ces différentes propriétés, les interactions médicamenteuses et utiliser des outils comme le suivi pharmaco-thérapeutique des concentrations résiduelles plasmatiques afin de réussir son approche thérapeutique substitutive.

Mots clés : Interactions médicamenteuses ; Méthadone ; Pharmacocinétique ; Pharmacologie clinique ; Suivi thérapeutique.

INTRODUCTION

En 1965, Dole et Nyswander proposaient l'usage de la méthadone dans l'indication de la dépendance à l'héroïne (14). Son utilisation dans un cadre thérapeutique s'est répandue depuis ces premiers essais, notamment en France (entre 11 000 et 15 200 patients en juin 2003). Le cadre légal de primo-prescription de la méthadone a évolué au cours du premier semestre 2002 (circulaire DGS/DHOS 2002/57) (9). Tout praticien hospitalier peut maintenant initier ce traitement. Cette évolution réglementaire devrait favoriser l'accès des héroïnomanes à ce traitement. Les effets de la méthadone sont une diminution de l'appétence et de la compulsion à consommer des opiacés. Elle permet une diminution des contaminations virales (hépatites ou HIV), et favorise l'accès aux soins. Cette approche thérapeutique permet le suivi de patients dépendants à l'héroïne et surtout la prise en charge des troubles de la personnalité et des comorbidités psychiatriques fréquentes dans cette population. La méthadone est un opiacé indiqué spécifiquement dans cette prise en charge thérapeutique en raison de ses propriétés pharmacocinétiques. Toute altération de ses propriétés thérapeutiques, dues en particulier aux variabilités interindividuelles et aux interactions médicamenteuses, peut ainsi être à l'origine d'une moindre efficacité ou d'un échec thérapeutique par un sous-dosage ou un surdosage.

PHARMACOLOGIE ET PHARMACOCINÉTIQUE

Pharmacologie moléculaire

La méthadone est un agoniste opiacé de synthèse. C'est un racémique du chlorhydrate de 6-diméthylamino-4,4-diphényl-3-heptanone, composé de la forme (R)-méthadone et (S)-méthadone (figure 1). *In vitro*, le composé (R) déplace 50 % de naloxone radiomarquée pour une concentration 10 fois moins importante que le composé (S) (33). Le pouvoir analgésique du composé (R) chez l'homme semble être 50 fois plus puissant que celui du composé (S). Les propriétés de substitution de la

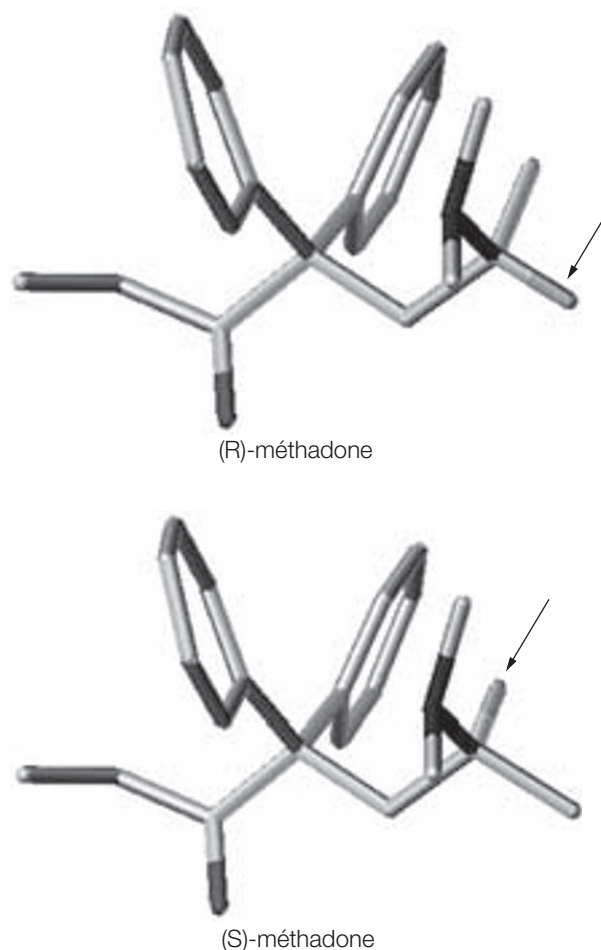


FIG. 1. — Structure tridimensionnelle de la méthadone. Le carbone est asymétrique car il porte quatre groupements distincts. Les deux flèches indiquent la position différente de l'hydrogène dans l'espace.

méthadone sont donc principalement dues au composé (R) (13). La méthadone est un agoniste puissant des récepteurs μ , avec une action similaire aux opioïdes endogènes comme les enképhalines. Toutefois, son affinité pour les récepteurs μ ($K_i = 3,5$ nM) est inférieure à celle de la morphine ($K_i = 1,41$ nM). La méthadone présente également une affinité pour le récepteur NMDA [$K_i = 3,4$ μ M pour le composé (R) et $K_i = 7,4$ μ M pour le composé (S)] (17). La méthadone est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine [$K_i = 0,014$ μ M pour le composé (R) et $K_i = 0,992$ μ M pour le composé (S)] et un inhibiteur de la recapture de la norépinéphrine [$K_i = 0,702$ μ M pour le composé (R) et $K_i = 12,7$ μ M pour le composé (S)] (11). En raison de cette affinité moléculaire, des études chez le rat ont été menées afin d'explorer un potentiel effet antidépresseur. Les auteurs retrouvent un effet antidépresseur pour la méthadone dans des tests comportementaux (38). Enfin, la méthadone est une molécule liposoluble et basique avec un pKa égal à 9,2.

Pharmacocinétique

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de la méthadone sont résumées dans le *tableau I*. La liposolubilité de la méthadone a pour conséquence une absorption rapide par voie orale. Aucune donnée ne rapporte une influence de la prise alimentaire sur ce paramètre pharmacocinétique. Elle est détectable dans le sang entre 15 et 45 minutes après l'absorption (46). L'absorption est plus lente chez les usagers de drogues que chez le volontaire sain, en raison d'une diminution de la vidange gastrique et du ralentissement du péristaltisme intestinal induits par les opiacés. Le délai pour atteindre le pic principal, ou Tmax, est mesuré entre 2,5 et 4 heures. On observe un pic secondaire environ 4 heures après l'administration, dû au cycle entéro-hépatique (44).

TABLEAU I. — *Caractéristiques pharmacocinétiques de la méthadone.*

Méthadone (références)	Valeur moyenne	Intervalle moyen	Remarques
Biodisponibilité (F) (15)	75 %	(36-100)	Extraction intestinale 20 % (CYP3A4, glycoprotéine P)
Métabolisme	Hépatique	/	Majeur : CYP3A4, CYP2D6 Secondaire : CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2
Pics plasmatiques (Tmax) (44)	Primaire 2,5 h Secondaire 4 h	2,5-4 h	/ Cycle entéro-hépatique
Fixation protéique	60-90 %	/	α 1-glycoprotéine Albumine
Volume de distribution (Vd) (16)	4 l/kg	(2-5 l/kg)	Diffusion tissulaire importante
Demi-vie d'élimination (T1/2)	22 h	(15 à 60 h)	Différente si dose unique ou répétée
Élimination (12)	Fèces (70 %) Urines (30 %)	/	Compensation possible d'une voie métabolique déficiente par l'autre

La méthadone est métabolisée par des cytochromes P450 au niveau de la barrière intestinale (extraction de l'ordre 20 %) (32). Par ailleurs, la méthadone serait un substrat de la glycoprotéine P intestinale, ce qui limiterait son absorption (42). La variabilité d'expression des protéines plasmatiques peut faire varier la fraction libre active circulante de méthadone mais ne semble pas avoir de conséquences sur la prise en charge des usagers d'opiacés (15). Le grand volume de distribution de la méthadone implique une bonne diffusion tissulaire incluant le cerveau, l'intestin, le rein, le foie, les muscles et les poumons (16). Le métabolite principal de la méthadone est le 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP). Il est inactif et son élimination est urinaire. Au total, il existe 9 métabolites urinaires et 3 métabolites éliminés dans les fèces. Une partie de la méthadone filtrée par les glomérules est réabsorbée. Cette réabsorption dépend du pH

urinaire (15). Les insuffisances hépatocellulaires induites par exemple par une pathologie alcoolique semblent augmenter la demi-vie de la méthadone chez ces patients, bien que la clairance totale soit similaire à celle des patients non alcooliques (31). Par ailleurs, il semblerait que les patients contaminés par le virus de l'hépatite C nécessitent des doses de méthadone plus importantes, peut-être en raison d'une induction des systèmes enzymatiques hépatiques (15). Ainsi, dans une étude comparant la réponse à un traitement de l'hépatite C, les auteurs rapportent une augmentation de 10 à 15 mg de méthadone pendant la phase de traitement (30).

La méthadone est majoritairement métabolisée par le CYP3A4. La N-déméthylation de la méthadone aboutit à la formation de l'EDDP. Toutefois, la méthadone présente une faible affinité pour cette enzyme et de fait, cette voie métabolique serait facilement inhibée, expliquant les nombreuses interactions métaboliques. La méthadone est un inducteur du CYP3A4, favorisant son propre métabolisme pendant le premier mois. Cette auto-induction de métabolisme fait varier fortement les paramètres pharmacocinétiques lors de la mise en place du traitement de substitution (38). La méthadone serait également métabolisée par le CYP2D6, avec un rôle mineur comparé au CYP3A4. Si les résultats *in vitro* restent contradictoires, il semble qu'*in vivo*, les métaboliseurs rapides CYP2D6 ou la coprescription de méthadone avec des inhibiteurs du CYP2D6, entraînent des variations de ses paramètres pharmacocinétiques. Par ailleurs, les CYP2C9 et 2C19, de même que le CYP1A2 ont un rôle plus secondaire dans son métabolisme. Ces enzymes pourraient compenser l'inhibition importante des cytochromes principalement impliqués dans son métabolisme.

INFLUENCE DE LA PHARMACOCINÉTIQUE SUR LA PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Objectifs de la substitution par la méthadone

L'indication de la prescription de méthadone est le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, en particulier la dépendance à l'héroïne, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Les recommandations de l'ANAES précisent que le diagnostic de la dépendance aux opiacés s'impose avant toute initiation de traitement substitutif (36). La recherche urinaire d'opiacés est un argument majeur pour la mise en place d'un traitement de substitution, même si elle ne permet pas de porter un diagnostic. Cette recherche est obligatoire lors d'une primo-prescription de méthadone en raison des risques vitaux encourus par les non-consommateurs d'opiacés lors d'une prise de méthadone. Le dialogue médecin-patient, lors d'une première consultation, est également d'importance majeure. Il est important de préciser ici qu'en cas d'absence de dépendance aux opiacés, la dépendance à d'autres toxiques (cocaïne, cannabis, etc.) n'est pas une indication.

La prescription de méthadone s'inscrit dans un schéma de substitution au long cours. Elle a pour objectif la baisse

de l'appétence aux opiacés et une diminution des comportements compulsifs de prise de produit. Elle permet une prise en charge médicale et psychologique du patient. Par ailleurs, elle contribue à diminuer l'incidence des contaminations virales par réduction des conduites à risques dans la population des personnes dépendantes aux opiacés (24, 26). La prise de méthadone évite le syndrome de sevrage et les symptômes déficitaires liés à l'abstinence.

Lors de la consommation d'opiacés, les patients recherchent une euphorie avec des produits à demi-vie courte et pic plasmatique important. La longue demi-vie de la méthadone permet une imprégnation continue du patient pendant 24 heures, avec un très faible effet de pic, évitant ainsi la sensation d'euphorie et diminuant le *craving*, c'est-à-dire l'envie irrésistible de consommer un opiacé. Ainsi, la persistance de *craving* est un signe de sous-dosage. La méthadone entraîne une forte dépendance physique, caractérisée par un syndrome de sevrage lors de l'interruption du traitement. Par ailleurs, la tolérance est croisée entre les produits opiacés. Ainsi, un patient recevant une dose efficace de méthadone ne ressent pas ou peu les effets d'une prise d'héroïne. Cette propriété pharmacologique de la classe des opiacés explique l'arrêt de la consommation régulière d'héroïne après la stabilisation d'une thérapie substitutive, une diminution de l'appétence et de recherche d'opiacés.

Choix de la posologie

La posologie moyenne varie entre 60 à 100 mg par jour, avec une moyenne de 80 mg par jour (valeur théorique maximale). Il existe une grande variabilité interindividuelle des doses prescrites. Le traitement de substitution par la méthadone doit s'initier chez un patient abstinent depuis au moins 12 heures avec quelques signes de sevrage physique apparents. La posologie initiale se situe entre 10 et 30 mg par jour et par prise, parfois 40 mg pour la première prescription lorsque la dépendance aux opiacés est avérée et que les signes de manque sont très présents, ou lorsque le patient est déjà connu par le praticien. Le clinicien augmente la posologie par palier de 10 mg par jour jusqu'à disparition des signes de sevrage et de l'appétence toxicophilique pour l'héroïne, ce qui correspond à la stabilisation des concentrations sanguines de méthadone. Le clinicien doit rechercher ces signes ou des signes de surdosage pour adapter au mieux la posologie (tableau II). La transition de l'héroïne vers la méthadone doit se faire en étroite collaboration avec le patient, en fonction des signes de sevrage et du *craving* qu'il ressent.

La méthadone a une demi-vie longue permettant une seule prise par jour. Les patients sont imprégnés d'opiacés et il est primordial que la dose suivante soit délivrée avant l'élimination totale de la méthadone. Cette prise unique, de préférence matinale, est symboliquement importante car elle permet de rompre avec les habitudes de prises multiples d'héroïne, liées à sa demi-vie courte. La double prise est justifiée dans le cas de métaboliseurs rapides, mais doit rester exceptionnelle, argumentée, lors

TABLEAU II. — *Signes cliniques associés à la prise de méthadone.*

Effets indésirables	Surdosage	Sous-dosage
Encombrement bronchique	Euphorie, tachypsychie	Anxiété, irritabilité
Hypersudation	Myosis	Appétence pour les opiacés
Myosis	Bâillements, somnolence	Nausées, diarrhées
Troubles érectiles et de l'éjaculation	Dodelinement de tête	Crampes et douleurs musculaires
Troubles du cycle menstruel	Anxiolyse profonde	Tachycardie
Constipation	Altération de la vigilance	Douleurs
Nausées, vomissements	Nausées, vomissements	Hypersudation
Troubles uro-génitaux	Dépression respiratoire	Rhinorrhées Mouvements anormaux

de suspicion d'une demi-vie d'élimination courte, lors de symptômes de sevrage matinaux calmés par la prise de méthadone associée ou non à une sensation d'euphorie dans l'heure suivant la prise.

Suivi pharmacothérapeutique

La posologie adéquate est difficile à déterminer. En raison de la complexité et de la forte variabilité de la pharmacocinétique de la méthadone, un suivi pharmaco-clinique peut être un atout supplémentaire dans la réussite de la prise en charge. Le clinicien peut travailler grâce à cet outil sur l'imprégnation opioïdérique réelle du patient, ajustée sur les variations interindividuelles cinétiques et pharmacologiques. La concentration plasmatique résiduelle efficace se situe à des valeurs moyennes de 400 µg/ml (15). Le patient est prélevé le matin avant la prise de méthadone. Le dosage effectué correspond à la concentration résiduelle de la dose de la veille. Ces dosages ne peuvent se faire qu'après un mois d'initiation de traitement (période d'auto-induction enzymatique terminée) et au moins après 5 jours sans modification de posologie. Lorsque le psychiatre se trouve dans ces conditions de stabilité, il peut alors interpréter les concentrations plasmatiques de la méthadone. Il existe différents cas où le clinicien peut utiliser cet outil. Le suivi pharmacothérapeutique permet la détection des métaboliseurs lents ou rapides de la méthadone. Il permet d'adapter la posologie lors de l'introduction de comédications, ou justifie une dissociation de prise. Il prévient ainsi d'éventuels surdosages, sous-dosages ou symptômes de sevrage. Il est particulièrement indiqué dans le cas d'un suivi de grossesse, puisque les paramètres pharmacocinétiques varient durant cette période. Ces dosages plasmatiques amélioreront la relation avec le patient revendicatif voulant modifier sa dose. Les résultats peuvent être un support pour expliquer la variabilité interindividuelle de la méthadone et faciliter le suivi des diminutions pour les patients. Enfin, plus rarement, ils peuvent permettre le suivi et le contrôle de l'observance de la méthadone.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les voies métaboliques de la méthadone étant communes à de nombreux médicaments, le risque d'interactions médicamenteuses est important. Les conséquences cliniques sur la stabilisation du traitement sont immédiates en cas de modification de ces paramètres. Les interactions médicamenteuses de la méthadone sont soit d'origine pharmacocinétique, soit d'origine pharmacologique (18).

Interactions pharmacocinétiques (tableaux III et IV)

pH gastrique

Le pH gastrique semble influencer l'absorption de la méthadone. Des expériences chez le rat ont montré une augmentation significative des concentrations plasmatiques de méthadone lors d'une co-administration avec l'oméprazole. Ces variations seraient dues à la modification du pH gastrique. Aucune conséquence n'a encore été rapportée cliniquement chez l'homme (8).

Voie du CYP3A4

Cette enzyme est peu spécifique et métabolise de nombreux xénobiotiques dont la méthadone. C'est la principale source d'interactions médicamenteuses de la méthadone.

done. Les inducteurs métaboliques classiques induisent la synthèse enzymatique hépatique. La capacité métabolique hépatique augmente, favorisant ainsi la clairance de la méthadone. Ils entraînent une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone, environ une semaine après leur coprescription, associée à une diminution de la demi-vie.

De nombreux antirétroviraux sont à l'origine d'interactions avec la méthadone. Il existe une grande variabilité interindividuelle du ritonavir, sur ses interactions avec la méthadone. Une étude sur l'association lopinavir-ritonavir *versus* ritonavir démontre que les réductions significatives des paramètres pharmacocinétiques étaient imputables au lopinavir. Sa coprescription doit donc être accompagnée d'une surveillance clinique, pharmacocinétique, et éventuellement d'une adaptation posologique (29). L'abacavir pourrait également augmenter l'élimination de la méthadone, nécessitant une adaptation posologique.

À l'inverse, la coprescription d'un inhibiteur enzymatique diminue l'élimination de la méthadone et entraîne un surdosage, en diminuant la clairance hépatique, ce qui aboutit à une augmentation de la demi-vie d'élimination. À l'arrêt de la prescription du médicament inhibiteur, le retour au métabolisme basal du patient peut engendrer un syndrome de sevrage. En remarque, l'amitriptyline et la fluvoxamine sont des inhibiteurs des différents cytochromes (1A2,3A4, 2D6, 2C9 et 2C19), inhibant toute compensation métabolique (tableaux III et IV).

TABLEAU III. — Interactions pharmacocinétiques de la méthadone : les inducteurs enzymatiques.

Inducteurs enzymatiques	Cytochromes impliqués	Conséquences sur la pharmacocinétique de la méthadone	Conséquences cliniques rapportées	Références
Carbamazépine		↓ concentrations plasmatiques		(40)
Phénobarbital		↓ concentrations plasmatiques (31%)		(25)
Phénytoïne			Syndrome de sevrage	(43)
Rifampicine	CYP3A4	↓ concentrations plasmatiques		(6)
Éfavirenz				(7)
Névirapine				
Amprénavir(+ abacavir)		↓ concentrations plasmatiques	Baisse des effets opioïdiques	(2)
Lopinavir (+ ritonavir)		↓ concentrations plasmatiques	Syndrome de sevrage	(29)
Nelfinavir	CYP3A4 (CYP 3A4 et glycopP intestinale)	↓ concentrations plasmatiques (55 %)	↓ effets opioïdiques	(3)
Ritonavir		↓ concentrations plasmatiques	↓ effets opioïdiques	(3)
Spironolactone	CYP3A4	↑ clairance de la méthadone	Aucune	(34)
Acide fusidique	CYP3A4 et CYP2C	↓ effets opiacés	Syndrome de sevrage	(37)

TABLEAU IV. — Interactions pharmacocinétiques de la méthadone : les inhibiteurs enzymatiques.

Inhibiteurs enzymatiques	Cytochrome P450 impliqués	Conséquences sur la pharmacocinétique de la méthadone	Conséquences cliniques rapportées	Références
Fluvoxamine	CYP3A4	↑ concentrations plasmatiques	Syndrome de sevrage à l'arrêt	(1)
Fluoxétine Paroxétine	CYP2D6	↑ concentrations plasmatiques	Aucune	(5)
Sertraline	CYP2D6 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2C19	↑ transitoire des concentrations plasmatiques	Aucune	(21)
Moclobémide	CYP2D6 et CYP1A2	↑ concentrations plasmatiques	Syndrome de sevrage à l'arrêt	(19)
Amitriptyline	CYP1A2, CYP2C9 et 2C19, CYP2D6 et CYP3A4	↑ concentrations plasmatiques (<i>in vitro</i>)	À explorer	(44)
Fluconazole	CYP3A4	↑ concentrations plasmatiques	Aucune	(10)
Ciprofloxacine	CYP3A4 et/ou CYP1A2	↑ concentrations plasmatiques	Dépression respiratoire	(22)

Voie du CYP2D6

La classe des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture spécifique de la sérotonine est largement impliquée dans des interactions avec la méthadone. La fluoxétine est un inhibiteur de CYP2D6 et on observe une augmentation des concentrations plasmatiques de la méthadone (en moyenne de 32 %) (15). La paroxétine augmente les taux de méthadone stéréoselectivement (R) mais uniquement chez les métaboliseurs rapides (augmentation de 26 % en moyenne) (tableaux III et IV) (5).

Influence de la méthadone sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

La méthadone diminue l'élimination de l'AZT (zidovudine), augmentant les concentrations plasmatiques de l'ordre de 40 % (28). L'accumulation d'AZT dans l'organisme peut engendrer des effets indésirables proches du syndrome de sevrage des opiacés (40). Par ailleurs, la méthadone augmente l'élimination du d4T (stavudine) (18 %) et de la ddl (didanosine) (60 %), diminuant l'efficacité de ces thérapeutiques antirétrovirales (35). La méthadone diminuerait la concentration au pic plasmatique de l'abacavir et diminuerait ses propriétés dans certains cas (18). La méthadone augmenterait également les taux plasmatiques de désipramine (étude sur 5 patients avec une augmentation entre 73 et 169 %) (27).

Interactions pharmacologiques (tableau V)

La coprescription de la méthadone avec des médicaments psychotropes (notamment les benzodiazépines, les carbamates, et les antihistaminiques H1), tous les dépresseurs du système nerveux central, doit être accompagnée d'une surveillance clinique. L'association de ces

TABLEAU V. — Interactions pharmacologiques médicamenteuses avec la méthadone

Classes pharmacologiques	Conséquences
<i>Agonistes opioïdes</i> Sels de morphine, péthidine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone	Tolérance croisée, surdosage
<i>Antagonistes opioïdes</i> Naltrexone, naloxone	Syndrome de sevrage
<i>Agonistes partiels opioïdes</i> Pentazocine, buprénorphine, nalbuphine	Risque de syndrome de sevrage
<i>Dépresseurs du SNC</i> Antiépileptiques (phénobarbital) Anxiolytiques (benzodiazépines, méprobamates) Analgésiques morphiniques Antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, trimipramine, maprotiline, doxépine, amoxapine, clomipramine, miansérine, mirtazapine) Neuroleptiques phénotiazidiques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine) Anti-histaminiques H1 (hydroxyzine, prométhazine, alimémazine, dexchlorphéniramine) Antihypertenseurs centraux (rilménidine, moxonidine, clonidine, alpha-méthylidopa) Divers (thalidomide, baclofène)	Altération vigilance Dépression respiratoire

médicaments (et particulièrement pour les benzodiazépines) peut entraîner de fortes sédations, une altération de la vigilance, et un risque de dépression respiratoire. Leur

potentiel toxicomanogène est problématique. Le clinicien doit être particulièrement vigilant lors de leur prescription.

L'alcool, par ses propriétés de dépresseur du système nerveux central, est également à proscrire. La consommation d'alcool est particulièrement problématique puisque ce produit a également des propriétés d'induction enzymatique, et diminuerait l'effet de pic de la méthadone. De ce fait, l'alcool diminue les qualités d'opiacées de substitution de la méthadone.

Par ailleurs, la coprescription de méthadone avec un opiacé agoniste partiel (buprénorphine, fentanyl, nalbuphine) ou avec un antagoniste (naltrexone, naloxone) induit un syndrome de sevrage par compétition ou blocage des récepteurs μ .

EFFETS INDÉSIRABLES ET TOXICITÉ

L'apparition d'effets indésirables ou d'une toxicité doit faire rechercher une posologie inadaptée, une interaction médicamenteuse (cinétique ou pharmacologique) ou une utilisation abusive de la part du patient.

Effets indésirables

Les effets indésirables de la méthadone sont liés à son appartenance à la classe des opiacés (*tableau II*) (4).

Toxicité

Les cas de surdosage de méthadone décrits ont pour mécanisme une dépression respiratoire. Il existe une tolérance croisée importante vis-à-vis de cet effet secondaire. Les opiacés diminuent l'efficacité des récepteurs en les stimulant régulièrement. À doses constantes, l'effet dépresseur respiratoire s'estompe. C'est pourquoi il est nécessaire d'introduire un traitement à la méthadone progressivement. Lors des premières administrations d'opiacés, les récepteurs des centres respiratoires se désensibilisent. On parle alors de tolérance à l'effet de dépression respiratoire. La dose toxique est de l'ordre de 40 mg pour une personne n'ayant jamais consommé d'opiacés. *A contrario*, une personne dépendante avec usage récent d'opiacés sera moins sensible à la dépression respiratoire, en raison de la tolérance croisée des opiacés. Les facteurs aggravant la dépression respiratoire sont une pathologie pulmonaire préexistante (asthme), une consommation maintenue d'opiacés, de benzodiazépines ou d'alcool. Par ailleurs, toute interruption de la méthadone par le patient entraîne une réévaluation de posologie par le psychiatre. En effet, cette tolérance disparaît lors d'une interruption longue de consommation d'opiacés. Si le patient consulte en état de manque important, il peut être nécessaire d'introduire le traitement à 10-20 mg, malgré une forte consommation d'opiacés récente.

La lévaccéthylméthadol (forme retard orale de la méthadone, LAAM) a été retirée du marché par la Commission

européenne en raison des morts subites par troubles du rythme cardiaque qu'elle engendrait. La question d'un allongement du QTc induit par la méthadone peut donc se poser. Il semblerait que la méthadone ait une toxicité cardiaque moindre aux posologies thérapeutiques usuelles comparée à la LAAM. En revanche, à de fortes doses de méthadone (>100 mg par jour), une association à des antipsychotiques (chlorpromazine, sulpiride, trifluopérazine, thioridazine, mésoridazine, pimozide, sertindole, dropéridol, sultopride), ou à des antidépresseurs (amitriptyline, désipramine, imipramine, nortriptyline), ou à des macrolides (érythromycine, clarithromycine) allongeant le QTc, ainsi qu'une pathologie cardiaque préexistante, sont considérées comme facteurs aggravants (15, 20). Récemment, une étude rapporte une corrélation positive entre l'allongement du QTc (en moyenne 615 +/-77 msec) et la posologie élevée de la méthadone (23).

CONCLUSION

L'intérêt des médicaments de substitution est de traiter la pharmacodépendance opiacée en réduisant le besoin compulsif de drogues et sans entraîner l'euphorie induite par l'héroïne. Dole et Nyslander ont proposé la méthadone pour ses propriétés pharmacocinétiques particulières, comprenant une longue demi-vie et un faible pic plasmatique après une prise orale unique journalière (14). La variabilité génétique de son métabolisme et de nombreuses interactions médicamenteuses modifient les qualités pharmacocinétiques de la méthadone. Le résultat peut alors être un échec thérapeutique par sous-dosage engendrant de nouvelles consommations de produits, ou un surdosage d'opiacés, associant à la prise de méthadone le plaisir de la consommation. Pour faciliter la gestion de ce traitement de substitution, le clinicien doit connaître le risque d'interactions métaboliques et pharmacologiques. La dépendance entraîne une comorbidité importante et variée allant du risque infectieux à la dépression. Les traitements médicamenteux associés sont donc très nombreux. C'est pourquoi le clinicien doit maîtriser parfaitement les risques d'interactions médicamenteuses associés à la prescription d'antirétroviraux, d'antidépresseurs (notamment les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine), d'azolés ou encore les risques d'intoxication massive par l'alcool. Ce sont autant de risques d'échec de prise en charge et de retours à la toxicomanie pour le patient.

Les bénéfices de la prise en charge multidisciplinaire impliquant la psychothérapie et le travail infirmier sont évidents. L'usage d'un suivi pharmacothérapeutique adapté en collaboration avec le pharmacien, la maîtrise de la pharmacocinétique de ce produit et de ses interactions médicamenteuses sont les prochains objectifs à atteindre. En élargissant le cadre de la primo-prescription, la prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés peut s'améliorer, mais impose l'acquisition d'une bonne connaissance du maniement de la méthadone. Cette étape sera nécessaire pour réduire les mauvaises utilisations de ce traitement.

Références

1. ALDERMAN CP, FRITH PA. Fluvoxamine-methadone interaction. *Aust N Z J Psychiatry* 1999 ; 33 : 99-101.
2. BART PA, RIZZARDI PG, GALLANT S *et al.* Methadone blood concentrations are decreased by the administration of abacavir plus amprenavir. *Ther Drug Monit* 2001 ; 23 : 553-5.
3. BEAUVÉRIE P, TABURET AM, DESSALLES MC *et al.* Therapeutic drug monitoring of methadone in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Aids* 1998 ; 12 : 2510-11.
4. BEAUVÉRIE PB J, POISSON N, JACQUOT C. Les opiacés dans la prise en charge des toxicomanes. Agence du médicament. Doss CNHIM 1995 ; XVI, 4 : 7-49.
5. BEGRE S, VON BARDELEBEN U, LADEWIG D *et al.* Paroxetine increases steady-state concentrations of (R)-methadone in CYP2D6 extensive but not poor metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 2002 ; 22 : 211-5.
6. BORG L, HO A, PETERS JE *et al.* Availability of reliable serum methadone determination for management of symptomatic patients. *J Addict Dis* 1995 ; 14 : 83-96.
7. CALVO R, LUKAS JC, RODRIGUEZ M *et al.* Pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase efavirenz. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 53 : 212-4.
8. CARLOS MA, DU SOUICH P, CARLOS R *et al.* Effect of omeprazole on oral and intravenous RS-methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics in the rat. *J Pharm Sci* 2002 ; 91 : 1627-38.
9. CIRCULAIRE DGS/DHOS n° 2002/57 du 30 janvier 2002 relative à la prescription de la méthadone par les médecins exerçant en établissement de santé, dans le cadre de l'initialisation d'un traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants majeurs aux opiacés.
10. COBB MN, DESAI J, BROWN LS *et al.* The effect of fluconazole on the clinical pharmacokinetics of methadone. *Clin Pharmacol Ther* 1998 ; 63 : 655-62.
11. CODD EE, SHANK RP, SCHUPSKY JJ *et al.* Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics : structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 ; 274 : 1263-70.
12. DAVIES G, KINGSWOOD C, STREET M. Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clin Pharmacokinet* 1996 ; 31 : 410-22.
13. DE VOS JW, UFKES JG, KAPLAN CD *et al.* L-Methadone and D, L-methadone in methadone maintenance treatment : a comparison of therapeutic effectiveness and plasma concentrations. *Eur Addict Res* 1998 ; 4 : 134-41.
14. DOLE VP, NYSWANDER MA. Medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA* 1965 ; 193 : 646-50.
15. EAP CB, BUCLIN T, BAUMANN P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone : implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002 ; 41 : 1153-93.
16. GARRIDO MJ, TROCONIZ IF. Methadone : a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1999 ; 42 : 61-6.
17. GORMAN AL, ELLIOTT KJ, INTURRISI CE. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett* 1997 ; 223 : 5-8.
18. GOUREVITCH MN, FRIEDLAND GH. Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection : a review. *Mt Sinai J Med* 2000 ; 67 : 429-36.
19. GRAM LF, GUENTERT TW, GRANGE S *et al.* Moclobemide, a substrate of CYP2C19 and an inhibitor of CYP2C19, CYP2D6, and CYP1A2 : a panel study. *Clin Pharmacol Ther* 1995 ; 57 : 670-7.
20. GURY C, CANCEIL O, IARIA P. Antipsychotic drugs and cardiovascular safety : current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia. *Encephale* 2000 ; 26 : 62-72.
21. HAMILTON SP, NUNES E V, JANAL M *et al.* The effect of sertraline on methadone plasma levels in methadone-maintenance patients. *Am J Addict* 2000 ; 9 : 63-9.
22. HERRLIN K, SEGERDAHL M, GUSTAFSSON LL *et al.* Methadone, ciprofloxacin, and adverse drug reactions. *Lancet* 2000 ; 356 : 2069-70.
23. KRANTZ MJ, KUTINSKY IB, ROBERTSON AD *et al.* Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy* 2003 ; 23 : 802-5.
24. LAQUEILLE X, BAYLE FJ, SPADONE C *et al.* Treatment of depressive syndromes in detoxified drug addicts : use of methadone. *Bio-med Pharmacother* 1996 ; 50 : 279-82.
25. LIU S J, WANG RI. Case report of barbiturate-induced enhancement of methadone metabolism and withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry* 1984 ; 141 : 1287-8.
26. LOO H, LAQUEILLE X, REMI P *et al.* Treatment of heroin addicts by substitution with methadone. Importance, limits and experience in France. *Bull Acad Natl Med* 1993 ; 177 : 1315-25 ; discussion : 1326-31.
27. MAANY I, DHOPEH V, ARNDT IO *et al.* Increase in desipramine serum levels associated with methadone treatment. *Am J Psychiatry* 1989 ; 146 : 1611-3.
28. MCCANCE-KATZ EF, RAINEY PM, JATLOW P *et al.* Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum. Retrovirology* 1998 ; 18 (5) : 435-43.
29. MCCANCE-KATZ EF, RAINEY PM, FRIEDLAND G *et al.* The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : 476-82.
30. NERI S, BRUNO CM, ABATE G *et al.* Controlled clinical trial assess the response of recent heroin abusers with chronic hepatitis C virus infection to treatment with interferon alpha-n2b. *Clin Ther* 2002 ; 24 (10) : 1627-35.
31. NOVICK DM, KREEK MJ, ARNS PA *et al.* Effect of severe alcoholic liver disease on the disposition of methadone in maintenance patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1985 ; 9 : 349-54.
32. ODA Y, KHARASCH ED. Metabolism of methadone and levo-alpha-acetylmethadol (LAAM) by human intestinal cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) : potential contribution of intestinal metabolism to presystemic clearance and bioactivation. *J Pharmacol Exp Ther* 2001 ; 298 : 1021-32.
33. PERT CB, SNYDER SH. Opiate receptor : demonstration in nervous tissue. *Science* 1973 ; 179 : 1011-4.
34. PLUMMER JL, GOURLAY GK, CHERRY DA *et al.* Estimation of methadone clearance : application in the management of cancer pain. *Pain* 1988 ; 33 : 313-22.
35. RAINEY PM, FRIEDLAND G, MCCANCE-KATZ EF *et al.* Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 ; 24 : 241-8.
36. RECOMMANDATIONS ANAES 2004. Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés. <http://www.anaes.fr>.
37. REIMANN G, BARTHEL B, ROCKSTROH JK *et al.* Effect of fusidic acid on the hepatic cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999 ; 37 : 562-6.
38. ROJAS-CORRALES MO, BERROCOSO E, GIBERT-RAHOLA J *et al.* Antidepressant-like effects of tramadol and other central analgesics with activity on monoamines reuptake, in helpless rats. *Life Sci* 2002 ; 72 (2) : 143-52.
39. ROSTAMI-HODJEGAN A, WOLFF K, HAY AW *et al.* Population pharmacokinetics of methadone in opiate users : characterization of time-dependent changes. *Br J Clin Pharmacol* 1999 ; 48 : 43-52.
40. SAXON AJ, WHITTAKER S, HAWKER CS. Valproic acid, unlike other anticonvulsants, has no effect on methadone metabolism : two cases. *J Clin Psychiatry* 1989 ; 50 : 228-9.
41. SELWYN PA, and IEZZA A. Zidovudine overdose in an intravenous drug user. *Aids* 1990 ; 4 : 822-4.
42. THOMPSON SJ, KOSZDIN K, BERNARDS CM. Opiate-induced analgesia is increased and prolonged in mice lacking P-glycoprotein. *Anesthesiology* 2000 ; 92 : 1392-9.
43. TONG TG, POND SM, KREEK MJ *et al.* Phenytoin-induced methadone withdrawal. *Ann Intern Med* 1981 ; 94 : 349-51.
44. VENKATAKRISHNAN K, GREENBLATT DJ, VON MOLTKE LL *et al.* Five distinct human cytochromes mediate amitriptyline N-demethylation *in vitro* : dominance of CYP 2C19 and 3A4. *J Clin Pharmacol* 1998 ; 38 : 112-21.

45. WOLFF K, HAY AW. Plasma methadone monitoring with methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 1994 ; 36 : 69-71 ; author reply : 73-65.

46. WOLFF K, ROSTAMI-HODJEGAN A, SHIRES S *et al.* The pharmacokinetics of methadone in healthy subjects and opiate users. *Br J Clin Pharmacol* 1997 ; 44 : 325-34.