

Indication différentielle des substances autorisées dans le traitement agoniste opioïde

Johannes Strasser¹, Robert Hämmig², Thilo Beck³, Marc Vogel¹

¹Cliniques psychiatriques universitaires de Bâle

²Dr. Robert GmbH

³Arud Zurich

Contact : Hannes.Strasser@upkbs.ch ou Marc.Vogel@upkbs.ch

Version du 20/04/2018

Indication différentielle des substances autorisées dans le traitement agoniste opioïde

	Méthadone racémique	Levométhadone	Morphine retard 24h	Buprénorphine	Suboxone	Diacétylmorphine
Effets						
Effet sur la consommation de l'héroïne de rue	– Suffisant avec un dosage approprié ¹⁻³	– Suffisant avec un dosage approprié ¹	– Suffisant avec un dosage approprié ^{1,4}	– Suffisant avec un dosage approprié (>16mg) ³ – Eventuellement insuffisant s'il faut un effet agoniste pur sur les récepteurs μ^5	– Suffisant avec un dosage approprié ³ – Eventuellement insuffisant s'il faut un effet agoniste pur sur les récepteurs μ^5	– Suffisant avec un dosage approprié ⁶ – Envisager éventuellement les autres substances
Rétention	– Suffisante avec un dosage approprié ¹⁻³	– Suffisante avec un dosage approprié ¹	– Suffisante avec un dosage approprié ^{1,4}	– Suffisante avec un dosage approprié (>16mg) ³ – Eventuellement réduite au cours de la phase d'adaptation du dosage ³	– Suffisante avec un dosage approprié (>16mg) ³ – Eventuellement réduite au cours de la phase d'adaptation du dosage ³	– Suffisante avec un dosage approprié ⁶ – Envisager éventuellement les autres substances
Patients résistants au traitement	– Pas d'avantages décrits	– Pas d'avantages décrits	– Pas d'avantages décrits	– Pas d'avantages décrits	– Pas d'avantages décrits	– Efficace chez les patients ayant une consommation parallèle persistante qui suivent un traitement avec d'autres substances ou qui ont arrêté le traitement ⁶
Effet antidépresseur / anxiolytique	– Possibles avantages par rapport à la morphine, la diacétylmorphine et la buprénorphine – Possibles avantages par rapport à la levométhadone, mécanisme imprécis ⁷⁻¹⁰	– Potentiellement préjudiciable, associé à des taux de BDNF plus réduits ^{7,11}	– Possibles avantages par rapport à la méthadone, mécanisme imprécis ^{8,9,12}	– Possibles avantages par rapport à la méthadone ¹⁰ , mécanisme imprécis, antagonisme des récepteurs kappa discuté ¹³	– Possibles avantages par rapport à la méthadone ¹⁰ , mécanisme imprécis, antagonisme des récepteurs kappa discuté ¹³	– Possibles avantages par rapport à la méthadone et à la levométhadone ¹¹
Traitement						
Forme galénique	– Par voie orale (solution buvable / comprimés) ³	– Par voie orale (en Suisse uniquement en solution buvable) ^{3,d}	– Capsules ^a	– Comprimé sublingual ^b	– Comprimé sublingual ^f	– Ampoules, comprimés à libération immédiate ou prolongée ^c
Fréquence des prises	– Min. une fois par jour	– Min. une fois par jour	– Min. une fois par jour	– Une fois par jour jusqu'à tous les trois jours	– Une fois par jour jusqu'à tous les trois jours	– En cas de monothérapie, min. deux à trois fois par jour
Prix	– Très bon marché (coûts du traitement journalier de 100 mg de comprimés/jour : 6 CHF, sous forme de solution : env. 2 CHF)	– Très bon marché (coûts du traitement journalier de 50 mg/jour : env. 2 CHF)	– Cher (coûts du traitement journalier de 1000 mg/jour : env. 14 CHF)	– Cher (coûts du traitement journalier de 24 mg/jour : env. 13 CHF)	– Cher (coûts du traitement journalier de 6 à 24 mg/jour env. 13 CHF)	– Cher (coûts du traitement journalier de comprimés à libération immédiate de 800 mg/jour : env. 12 CHF), en particulier aussi le setting

Avantageux

Neutre, à suivre éventuellement avec plus d'attention

ATTENTION : préjudiciable, passage à d'autres agonistes opioïdes éventuellement indiqué

	Méthadone racémique	Levométhadone	Morphine retard 24h	Buprénorphine	Suboxone	Diacétylmorphine
Dosage	– Sans difficulté : dure env. 1 semaine ^{1,d} – ATTENTION : risque d'accumulation => « start low – go slow » : pharmacocinétique et pharmacodynamique interindividuelles ^{1,d}	– Sans difficulté : dure env. 1 semaine ^{1,d} – ATTENTION : risque d'accumulation => « start low – go slow » : pharmacocinétique et pharmacodynamique interindividuelles ^{1,d}	– Sans difficulté : dure env. 1 semaine ^a	– Complexe ; défini après 3-4 jours – Le passage à un autre agoniste pur dure plus longtemps et comprend son dosage – La méthode Berner peut éventuellement présenter des avantages ^{14,15}	– Complexe ; défini après 3-4 jours – Le passage à un autre agoniste pur dure plus longtemps et comprend son dosage – La méthode Berner peut éventuellement présenter des avantages ^{14,15}	– Complexe – Réservé à des centres spécialisés ^e
Interactions avec d'autres médicaments	– Sensibles aux inducteurs et inhibiteurs du CYP 3A4, du CYP 2B6 et du CYP 2D6 et aux médicaments allongeant l'intervalle QT ^{1,5,16,17}	– Plus faibles que pour la méthadone racémique ^{1,17,18, d}	– Faibles (glucuronon-conjugaison) ^{1,a}	– Faibles (désalkylation) ^{1,b}	– Faibles (désalkylation) ^{1,f}	– Faibles (désacétylation) ^{1,c}
Variabilité interindividuelle	– Elevée ^{1,5,16,17,e}	– Moins élevée que pour la méthadone ^{19,d}	– Faible ^{1,a}	– Faible ^{1,b}	– Faible ^{1,f}	– Faible ^{1,c}
Insuffisance rénale	– Faible risque d'accumulation	– Faible risque d'accumulation	– Risque d'accumulation	– Aucun risque d'accumulation	– Aucun risque d'accumulation	– Risque d'accumulation
Cirrhose du foie	– Attention en cas de modification du dosage ; – puisque l'effet à long terme dépend aussi de la liaison protéique, l'afflux peut être plus rapide et l'effet peut durer moins longtemps, de sorte qu'il peut s'avérer utile de diviser le dosage en 2 prises par jour	– Attention en cas de modification du dosage ; – puisque l'effet à long terme dépend aussi de la liaison protéique, l'afflux peut être plus rapide et l'effet peut durer moins longtemps, de sorte qu'il peut s'avérer utile de diviser le dosage en 2 prises par jour	– Pas de difficultés à prévoir	– Concentrations plasmatiques élevées possibles ^b	– Concentrations plasmatiques élevées possibles ^f – Potentiellement préjudiciable, car des concentrations plasmatiques élevées - surtout de naloxone - sont aussi atteintes – Contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique prononcée ^f	– Potentiellement avantageuse
Nouveau dosage suite aux premières prises	– La possible perte de tolérance doit être prise en compte à cause du risque de surdosage	– La possible perte de tolérance doit être prise en compte à cause du risque de surdosage	– La possible perte de tolérance doit être prise en compte à cause du risque de surdosage	– Moins problématique avec un risque réduit de surdosage en raison de l'agoniste partiel	– Moins problématique avec un risque réduit de surdosage en raison de l'agoniste partiel	– La possible perte de tolérance doit être prise en compte à cause du risque de surdosage

 Avantageux

 Neutre, à suivre éventuellement avec plus d'attention

 ATTENTION : préjudiciable, passage à d'autres agonistes opioïdes éventuellement indiqué

	Méthadone racémique	Levométhadone	Morphine retard 24h	Buprénorphine	Suboxone	Diacétylmorphine
Réductions du dosage/ sevrage d'opioïdes	– Efficace ²⁰ , comparable à la buprénorphine ²¹	– Efficace, comparable à la buprénorphine	– Aucune donnée disponible, l'expérience clinique montre que le SROM est aussi efficace que la méthadone ou la buprénorphine – Les réductions de dosage inférieure à 30mg en fin de traitement en raison de la concentration des capsules ne sont possibles que si celles-ci sont utilisées off-label ou en cas de passage à des préparations à base de SROM non tolérées	– Efficace, comparable à la méthadone ²¹ – Potentiellement associé à moins de symptômes de sevrage – Possibilité de réduire le dosage pendant quelques jours entraînant une durée de sevrage plus courte – Si la buprénorphine est nécessaire avant le passage à un autre opioïde, veiller aux difficultés au cours de la phase de transition	– Efficace, comparable à la méthadone ²¹ – Potentiellement associé à moins de symptômes de sevrage – Possibilité de réduire le dosage pendant quelques jours entraînant une durée de sevrage plus courte – Si la buprénorphine-naloxone est nécessaire avant le passage à un autre opioïde, veiller aux difficultés au cours de la phase de transition	– Aucune donnée disponible, l'expérience clinique montre que cela est possible dans la mesure où le dosage est réduit suffisamment lentement
Autodétermination / Autonomie	– Faisable, remises possibles dans le cadre des dispositions cantonales	– Faisable, remises possibles dans le cadre des dispositions cantonales	– Faisable, remises possibles dans le cadre des dispositions cantonales	– Faisable, remises possibles dans le cadre des dispositions cantonales	– Faisable, remises possibles dans le cadre des dispositions cantonales	– Limité, en général surveillance visuelle plusieurs fois par jour en cas d'administration IV, en cas de prise par voie orale pour max. deux jours
Remise en cas de voyage / de poursuite du traitement à l'étranger	– Souvent possible	– Potentiellement problématique car non autorisé pour la LGO dans beaucoup de pays	– Potentiellement problématique car non autorisé pour la LGO dans beaucoup de pays	– Souvent possible	– Souvent possible	– Impossible
Effets secondaires						
Danger du surdosage (index thérapeutique)	– Présent notamment en début de traitement (mais plutôt faible une fois le seuil de tolérance trouvé) ^{5,22}	– Présent notamment en début de traitement (mais plutôt faible une fois le seuil de tolérance trouvé) ^{5,22}	– Présent (mais plutôt faible une fois le seuil de tolérance trouvé) ^{5 a}	– Presqu'exclu même en cas d'absence de tolérance (effet plafond) ^{1,22,24,b} – ATTENTION à la combinaison avec d'autres substances à effet dépressif sur la respiration	– Presqu'exclu même en cas d'absence de tolérance (effet plafond) ^{1,22,24,f} – ATTENTION à la combinaison avec d'autres substances à effet dépressif sur la respiration	– Présent notamment en cas d'administration IV ^{25c} – Réservé à des centres spécialisés
Allongement de l'intervalle QT	– Possible, contrôles par électrocardiogramme nécessaires avant et pendant le traitement ^{1,16,26,27}	– Plus faible que pour la méthadone racémique ^{1,16,27,28d}	– Aucun ^{29,30}	– Probablement pas pertinent dans les dosages thérapeutiques ^{1,26,31}	– Probablement pas pertinent dans les dosages thérapeutiques ^{1,26,31}	– Aucun ²⁹
Sudation*	– Modérée à prononcée ^{1,30,32,33,e}	– Modérée à prononcée ^{33,d}	– Modérée ^{30a}	– Modérée ³²	– Modérée ³²	– Modérée à fréquente ^{34,c}
Sédation*	– Présente	– Présente	– Présente	– Faible	– Faible	– Potentiellement prononcée après une administration IV, faible entre les administrations

 Avantageux

 Neutre, à suivre éventuellement avec plus d'attention

 ATTENTION : préjudiciable, passage à d'autres agonistes opioïdes éventuellement indiqué

	Méthadone racémique	Levométhadone	Morphine retard 24h	Buprénorphine	Suboxone	Diacétylmorphine
Nausées / vomissement*	– Fréquents sous forme diluée, sinon possibles ^{30,32}	– Fréquents sous forme diluée, sinon possibles	– Possibles ³⁰	– Avantages par rapport à la méthadone ³²	– Avantages par rapport à la méthadone ³²	– Possibles ³⁴
Constipation*	– Présente ^{32,33}	– Présente ³³	– Présente ³⁰	– Présente ³²	– Présente ³²	– Présente ³⁴
Troubles du sommeil*	– Possibles ^{1,35}	– Possibles ¹	– Possibles ¹	– Possibles, potentiellement moins prononcés que pour la méthadone ¹	– Possibles, potentiellement moins prononcés que pour la méthadone ¹	– Possibles ¹
Libido / fonction sexuelle*	– Souvent limitée ³⁶	– Potentiellement limitée ; avantages par rapport à la méthadone ³⁷	– Potentiellement limitée ^{1,30}	– Avantages par rapport à la méthadone ³⁶	– Avantages par rapport à la méthadone ³⁶	– Souvent limitée ³⁴
Prise de poids*	– Plutôt préjudiciable ^{32,33}	– Plutôt préjudiciable ³³	– Incertaine	– Avantages par rapport à la méthadone ³²	– Avantages par rapport à la méthadone ³²	– Incertaine
Démarche incertaine en cas de maladie préexistante^x	– Probablement élevée	– Probablement élevée	– Probablement élevée	– Potentiellement neutre	– Potentiellement neutre	– Elevée au moins au cours de la phase suivant l'administration
Neurocognition	– Avantages par rapport à une absence de traitement ³⁸	– Avantages par rapport à une absence de traitement ³⁸	– Aucune donnée disponible ; Avantages à supposer par rapport à une absence de traitement	– Avantages par rapport à une absence de traitement et à la méthadone, potentiellement préjudiciable pour les personnes bien portantes ³⁸	– Avantages par rapport à une absence de traitement et à la méthadone, potentiellement préjudiciable pour les personnes bien portantes ³⁸	– Aucune donnée disponible ; Avantages à supposer par rapport à une absence de traitement

*il n'existe pour ces points qu'une évidence dont la qualité est restreinte. Il s'agit de recommandations basées sur l'expérience clinique et l'avis des auteurs.

^xaucune donnée provenant du traitement agoniste opioïde.

 Avantageux

 Neutre, à suivre éventuellement avec plus d'attention

 ATTENTION : préjudiciable, passage à d'autres agonistes opioïdes éventuellement indiqué

Références

- 1 Société Suisse de Médecine de l'Addiction (SSAM). Clinical Recommendations for Substitution-assisted Treatment in Opioid Dependence 2012. 2013 http://www.ssam.ch/SSAM/sites/default/files/Empfehlungen_SGB_2012_FINAL_05_03_2013.pdf (en anglais - consulté le 30 mars 2015).
- 2 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; **3**: CD002209. (en anglais)
- 3 Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **2**: CD002207. (en anglais)
- 4 Beck T, Haasen C, Verthein U, *et al.* Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction* 2014; **109**: 617–26. (en anglais)
- 5 Seidenberg A, Honegger U. Methadon, Heroin und andere Opioide: Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung. Bern: Verlag Hans Huber, 1998. (en allemand)
- 6 Strang J, Groshkova T, Uchtenhagen A, *et al.* Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction. *Br J Psychiatry* 2015; **207**: 5–14. (en anglais)
- 7 Casati A, Piontek D, Pfeiffer-Gerschel T. Patterns of non-compliant buprenorphine, levomethadone, and methadone use among opioid dependent persons in treatment. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2014; **9**: 19. (en anglais)
- 8 Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N, Fischer G. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction* 2005; **100**: 1101–9. (en anglais)
- 9 Verthein U, Beck T, Haasen C, Reimer J. Mental symptoms and drug use in maintenance treatment with slow-release oral morphine compared to methadone: results of a randomized crossover study. *Eur Addict Res* 2015; **21**: 97–104. (en anglais)
- 10 Kosten TR, Morgan C, Kosten T a. Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers. *J Subst Abuse Treat* 1990; **7**: 51–4. (en anglais)
- 11 Schuster R, Kleimann A, Rehme M-K, *et al.* Elevated methylation and decreased serum concentrations of BDNF in patients in levomethadone compared to diamorphine maintenance treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017; **267**: 33–40. (en anglais)
- 12 Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2013. (en anglais)
- 13 Falcon E, Browne CA, Leon RM, *et al.* Antidepressant-like Effects of Buprenorphine are Mediated by Kappa Opioid Receptors. *Neuropsychopharmacology* 2016; **41**: 2344–51. (en anglais)
- 14 Hämmig R. Einleitung einer Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin unter vorübergehender Überlappung mit Heroinkonsum: ein neuer Ansatz („Bernner Methode“). *Suchttherapie* 2010; **11**: 129–32. (en allemand)
- 15 Hämmig R, Kemter A, Strasser J, *et al.* Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: the Bernese method. *Subst Abus Rehabil* 2016; **7**: 99–105. (en anglais)
- 16 Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller H-J, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry* 2011; **12**: 160–87. (en anglais)
- 17 Crettol S, Déglon J-J, Besson J, *et al.* ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; **80**: 668–81. (en anglais)
- 18 Wang J-S, DeVane CL. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. *Drug Metab Dispos* 2003; **31**: 742–7. (en anglais)
- 19 Eap CB, Finkbeiner T, Gastpar M, Scherbaum N, Powell K, Baumann P. Replacement of (R)-methadone by a double dose of (R,S)-methadone in addicts: interindividual variability of the (R)/(S) ratios and evidence of adaptive changes in methadone pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; **50**: 385–9. (en anglais)
- 20 Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; : CD003409. (en anglais)
- 21 Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane database Syst Rev* 2017; **2**: CD002025. (en anglais)
- 22 Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, *et al.* Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2017; **357**: j1550. (en anglais)

- 23 Soyka M, Zingg C. Feasability and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: clinical results from an open study. *World J Biol Psychiatry* 2009; **10**: 217–24. (en anglais)
- 24 Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, *et al.* Current Knowledge of Buprenorphine and Its Unique Pharmacological Profile. *Pain Pract* 2010. DOI:10.1111/j.1533-2500.2010.00378.x. (en anglais)
- 25 Stohler R, Dürsteler KM, Störmer R, *et al.* Rapid cortical hemoglobin deoxygenation after heroin and methadone injection in humans: a preliminary report. *Drug Alcohol Depend* 1999; **57**: 23–8. (en anglais)
- 26 Kao DP, Haigney MCP, Mehler PS, Krantz MJ. Arrhythmia associated with buprenorphine and methadone reported to the food and drug administration. *Addiction* 2015; **110**: 1468–75. (en anglais)
- 27 Eap CB, Crettol S, Rougier J-S, *et al.* Stereoselective Block of hERG Channel by (S)-Methadone and QT Interval Prolongation in CYP2B6 Slow Metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2007; **81**: 719–28. (en anglais)
- 28 Ansermot N, Albayrak O, Schläpfer J, *et al.* Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med* 2010; **170**: 529–36. (en anglais)
- 29 Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, *et al.* Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; **303**: 688–94. (en anglais)
- 30 Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, *et al.* Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat* 2014; **47**: 275–81. (en anglais)
- 31 Fareed A, Patil D, Scheinberg K, *et al.* Comparison of QTc Interval Prolongation for Patients in Methadone Versus Buprenorphine Maintenance Treatment: A 5-Year Follow-Up. *J Addict Dis* 2013; **32**: 244–51. (en anglais)
- 32 Haber PS, Elsayed M, Espinoza D, Lintzeris N, Veillard AS, Hallinan R. Constipation and other common symptoms reported by women and men in methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2017; **181**: 132–9. (en anglais)
- 33 Schoofs N, Riemer T, Bald LK, *et al.* Methadone and levomethadone - dosage and side effects. *Psychiatr Prax* 2014; **41**: 82–7. (en anglais)
- 34 Dürsteler-MacFarland KM, Stohler R, Moldovanyi A, *et al.* Complaints of heroin-maintained patients: A survey of symptoms ascribed to diacetylmorphine. *Drug Alcohol Depend* 2006; **81**: 231–9. (en anglais)
- 35 Dunn KE, Finan PH, Andrew Tompkins D, Strain EC. Frequency and correlates of sleep disturbance in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Addict Behav* 2018; **76**: 8–14. (en anglais)
- 36 Yee A, Loh HS, Hisham Hashim HM bt, Ng CG. The Prevalence of Sexual Dysfunction among Male Patients on Methadone and Buprenorphine Treatments: A Meta-Analysis Study. *J Sex Med* 2014; **11**: 22–32. (en anglais)
- 37 Gutwinski S, Häbel TH, Bempohl F, Riemer TG, Schoofs N. Sexuelle Funktionsstörungen bei Substitution mit Methadon und Levomethadon. *SUCHT* 2016; **62**: 295–303. (en allemand)
- 38 Pujol CN, Paasche C, Laprevote V, *et al.* Cognitive effects of labeled addictolytic medications. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2018; **81**: 306–32. (en anglais)
- a) Information professionnelle SEVRE-LONG® capsules retard (www.swissmedicinfo.ch).
- b) Information professionnelle SUBUTEX® (www.swissmedicinfo.ch).
- c) Information professionnelle DIAPHIN® (www.swissmedicinfo.ch).
- d) Information professionnelle L-POLAMIDON® solution buvable (www.swissmedicinfo.ch).
- e) Information professionnelle KETALGINE® (www.swissmedicinfo.ch).
- f) Information professionnelle SUBOXONE® (www.swissmedicinfo.ch).