

Apport de la pharmacogénétique dans le traitement médicamenteux des addictions: l'exemple de la méthadone*

Chin B. Eap, Pierre Baumann, Unité de Biochimie et Psychopharmacologie Clinique, Centre des Neurosciences Psychiatriques, Département Universitaire de Psychiatrie Adulte, Hôpital de Cery, Prilly-Lausanne

Résumé

Durant la période 2002–2003, nous avons commencé une nouvelle étude sur la pharmacogénétique de la méthadone, subventionnée conjointement par l'Office Fédéral de la Santé Publique et par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique. Cette étude se propose de mesurer l'importance de multiples facteurs génétiques (cytochromes P450, transporteurs, récepteurs) sur la réponse au traitement, dans un collectif de 300 patients toxicomanes dépendants aux opiacés en traitement de maintenance à la méthadone. Les premiers résultats de cette étude, en cours actuellement, avec l'inclusion des patients se terminant fin 2004, seront disponibles dans le courant de l'année 2005. Entre temps, d'autres études subventionnées par l'OFSP ont été terminées et publiées. La première a mesuré l'influence in vivo du cytochrome P4503A4 sur les taux de méthadone et a montré une forte activité de cet isoenzyme chez des patients recevant des doses élevées de méthadone. Ceci peut donc contribuer au besoin d'une dose de méthadone élevée chez ces patients. Des études d'interaction métabolique entre la méthadone d'une part, le millepertuis et le jus de pamplemousse d'autre part, ont également été réalisées. Le millepertuis, un médicament vendu sans ordonnance pour le traitement de la dépression, peut fortement baisser les taux de méthadone et conduire à un échec thérapeutique, si cette problématique n'est pas prise en compte. Le jus de pamplemousse, consommé avec la méthadone, peut augmenter l'aire sous la courbe de la méthadone de 17%, en moyenne. Cette augmentation modeste ne devrait pas présenter un danger pour les patients, mais il ne peut être exclu qu'un effet plus fort se produise chez certains patients. La consommation de jus de pamplemousse n'est donc pas recommandée pendant un traitement de maintenance à la méthadone, en particulier chez des patients commençant un traitement. Finalement, une étude pilote d'augmentation de la dose de méthadone chez des patients en traitement de maintenance orale de méthadone, mais qui se l'injectent, montre une diminution voire un arrêt complet de la pratique d'injection chez la majorité des patients. Malgré que les résultats de cette étude pilote doivent être confirmés par des études contrôlées incluant un nombre plus important de sujets, en considérant la fréquence élevée d'injection de méthadone dans certains endroits et les problèmes associés, l'option thérapeutique d'augmenter la dose de méthadone devrait aussi être considérée.

1. Introduction

La méthadone est utilisée comme traitement de substitution chez les patients toxicomanes. Son métabolisme s'effectue par l'intermédiaire d'enzymes hépatiques et intestinales faisant partie de la famille des cytochromes P450; les deux principales étant probablement le cytochrome P450III A4 (CYP3A4) et le cytochrome P450IID6 (CYP2D6). Nous avons ainsi pu démontrer l'influence du polymorphisme génétique du CYP2D6 sur les taux de méthadone, chez des patients en traitement de maintenance à la méthadone (1) (pour une revue de la littérature sur la pharmacocinétique et pharmacodynamique de la méthadone, voir (2)), ce polymorphisme génétique du CYP2D6 influençant aussi possiblement la réponse au traitement (1). Durant cette période 2002–2003, nous avons commencé une nouvelle étude sur la pharmacogénétique de la méthadone, subventionnée conjointement par l'Office Fédéral de la Santé Publique et par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique. Cette étude, en cours actuellement, se propose de mesurer l'importance de multiples facteurs génétiques (cytochromes P450, transporteurs, récepteurs) sur la réponse au traitement, dans un collectif de 300 patients toxicomanes dépendants aux opiacés en traitement de maintenance à la méthadone.

Key Words

Methadone,
Injection,
Pharmacogenetics,
Pharmacokinetics,
Cytochrome P450,
Metabolic Interactions,
Grapefruit Juice,
St John's Wort.

* Ce projet a été soutenu par le contrat de recherche n° 02.001382 de l'Office fédéral de la santé publique et par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique.

En effet, la question se pose de savoir quels sont les facteurs pouvant expliquer la différence de réponse aux traitements: pour la même dose, certains patients répondent à leurs traitements, c'est-à-dire arrêtent de consommer des drogues illicites et ne ressentent pas de symptômes de manque alors que le même effet thérapeutique ne peut être obtenu chez d'autres patients que suite à l'administration de doses largement supérieures. Il est couramment admis que la variabilité de la réponse au traitement, pour un médicament, peut s'expliquer, du moins en partie, par une variabilité interindividuelle dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de ces médicaments. Cette variabilité interindividuelle est sous contrôle génétique et environnemental. Dans cette étude, nous nous proposons de déterminer différents facteurs génétiques pouvant influencer la réponse à un traitement de maintenance à la méthadone. Durant l'étude, un prélèvement de sang est effectué chez trois groupes de 100 patients. Le premier groupe comprend des patients traités avec des doses de méthadone comprises entre 60mg/jour et 80mg/jour – une dose qui est considérée comme étant une dose minimale efficace – et qui sont répondeurs à leur traitement (c'est-à-dire avec des échantillons d'urine négatifs pour les opiacés et la cocaïne). Le deuxième groupe comprend des patients traités avec des doses de méthadone dépassant 120mg/j et qui sont répondeurs à leur traitement (c'est-à-dire avec des échantillons d'urine négatifs pour les opiacés et la cocaïne). Le troisième groupe comprend des patients non-répondeurs à leur traitement (c'est-à-dire avec des échantillons d'urine positifs pour les opiacés ou la cocaïne), traités avec des doses de méthadone supérieures à 120mg/j.

Les patients seront génotypés et phénotypés pour quelques isoformes du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 et CYP2C19), enzymes qui pourraient intervenir dans le métabolisme de la méthadone; pour la P-glycoprotéine, qui pourrait être un déterminant important de la concentration sanguine et cérébrale de la méthadone; pour le récepteur μ aux opiacés et pour le récepteur dopamine D2, impliqué dans les processus de motivation et de récompense aux opiacés. Il sera déterminé si les polymorphismes des gènes codant pour les isoformes du cytochrome P450 et pour la P-glycoprotéine pourraient influencer les concentrations sanguines de méthadone. Il sera aussi déterminé si la fréquence des allèles de ces protéines (cytochromes, PGP et récepteurs) est sur- ou sous-représentée dans le groupe de répondeurs et de non-répondeurs ou, en d'autres termes, dans quelle mesure le polymorphisme de ces gènes pourrait influencer la réponse clinique des patients au traitement à la méthadone. De même, le polymorphisme de ces protéines sera examiné dans un groupe de 148 patients, suivant un traitement avec prescription

d'héroïne, inclus dans une précédente étude et dont une grande majorité a échoué au moins une fois au traitement à la méthadone. Finalement, lorsque cela est possible, deux électrocardiogrammes seront effectués, par patient (un avant la prise de méthadone et un 4 heures après soit au pic plasmatique), pour étudier la problématique de la cardiotoxicité de la méthadone.

Les premiers résultats de cette étude, en cours actuellement, avec l'inclusion des patients se terminant fin 2004, seront disponibles dans le courant de l'année 2005. Entre temps, d'autres études subventionnées par l'OFSP ont été terminées et publiées.

2. Résultats

2.1 Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the enantiomers of methadone. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2004;76:55–63.

Messaoud Benmebarek, Corinne Devaud, Marianne Gex-Fabry, Kerry Powell-Golay, Christian Brogli, Pierre Baumann, Bruno Gravier, Chin B. Eap

Le cytochrome (CYP) P450 3A4 est l'isozyme principal de la famille des cytochromes P450 impliqué dans le métabolisme de la méthadone. Nous avons étudié l'influence du jus de pamplemousse, contenant des inhibiteurs du CYP3A intestinal, sur la pharmacocinétique à l'équilibre de la méthadone. Pendant 5 jours, huit patients, en traitement de maintenance à la méthadone, ont reçu 200 ml d'eau ou de jus de pamplemousse, 30 minutes avant et aussi avec leurs doses journalières de méthadone. Des prises de sang ont été effectuées sur une période de 24 heures pour déterminer les concentrations plasmatiques de (R)-, (S)-, et (R,S)-méthadone. L'activité CYP3A a été déterminée par une mesure des rapports plasmatiques de 1-hydroxymidazolam/midazolam. Une diminution du rapport midazolam a été mesurée chez tous les patients, après le jus de pamplemousse (moyenne \pm écart type avant jus de pamplemousse: 9.3 ± 5.9 ; moyenne \pm écart type après jus de pamplemousse: 3.9 ± 1.2 ; $p < 0.05$). Le jus de pamplemousse a entraîné une augmentation moyenne de l'aire, sous la courbe extrapolée à 24 heures, de 17% pour les deux énantiomères de la méthadone (intervalle entre 3% et 29%, $p < 0.005$; intervalle entre 4% et 37%, $p < 0.05$; intervalle entre 1% et 32%, $p < 0.01$ pour (R)-, (S)-, et (R,S)-méthadone, respectivement). Une augmentation similaire a été observée pour la concentration au pic, ainsi qu'une diminution de la clearance apparente avec le jus de pamplemousse, alors que l'intervalle de temps au pic, la demi-vie terminale et le volume apparent durant la phase terminale de (R)-, (S)- et (R,S)-méthadone, n'étaient pas modifiés par le jus

de pamplemousse. Aucun symptôme de surdosage n'a été détecté par l'équipe clinique ou signalé par les patients. En conclusion, l'administration de jus de pamplemousse est associée avec une augmentation modeste de la biodisponibilité de la méthadone, ce qui ne devrait pas poser un danger pour les patients. Cependant, il n'est pas exclu qu'un effet beaucoup plus prononcé puisse se produire chez certains patients et le jus de pamplemousse n'est donc pas recommandé pendant un traitement de maintenance à la méthadone, en particulier chez les patients commençant un tel traitement.

2.2 Methadone maintenance treatment and St John's wort. Pharmacopsychiatry 2003;36:35–7.

Dominique Eich-Höchli, Robert Oppliger, Kerry Powell Golay, Pierre Baumann, Chin B. Eap

Le millepertuis, un médicament populaire, vendu sans ordonnance, pour le traitement de la dépression, peut réduire les concentrations de médicaments tels que la cyclosporine et l'indinavir et ainsi conduire à une résistance au traitement et à un échec thérapeutique. Aucune étude n'a encore examiné son influence sur les concentrations plasmatiques de méthadone. Les concentrations plasmatiques minimales de méthadone ont été mesurées chez 4 patient(e)s (âge moyen 31 ans, intervalle 10–40 ans), en traitement de maintenance à la méthadone, juste avant l'introduction du millepertuis (900 mg/j) et après une période médiane de traitement de 31 jours (intervalle 14–47 jours). L'étude a été proposée à des patients toxicomanes sur le point de commencer un traitement antidépresseur. L'introduction du millepertuis a entraîné une forte réduction des taux de (R,S)-méthadone, corrigés par la dose chez les quatre patients inclus, avec une diminution médiane des concentrations jusqu'à 47% des concentrations initiales (intervalle: 19%–60% des concentrations initiales). Deux patients ont déclaré avoir des symptômes suggérant un syndrome de manque. Ainsi, la prescription du millepertuis peut diminuer les taux de méthadone et induire des symptômes de manque, ce qui, si cela n'est pas correctement identifié et traité (en changeant l'antidépresseur ou en augmentant les doses de méthadone), peut causer un gêne non nécessaire au patient, entraîner une consommation de drogues illicites ou être un facteur de risque pour un arrêt du traitement à la méthadone ou du traitement antidépresseur.

2.3 Increase of oral methadone dose in methadone injecting patients: a pilot study. Journal of Addictive Diseases 2003;22:7–17.

Chin B. Eap, Celia Felder, Kerry Powell Golay, Claude Uehlinger

Une étude pilote a été effectuée, chez sept patients s'injectant de la méthadone, pour examiner si l'utilisation de méthadone intraveineuse, chez des patients en traitement oral de maintenance à la méthadone, pourrait être diminuée par une augmentation de la dose de méthadone. Pendant cette étude, les patients avaient une augmentation standardisée de la dose de méthadone, pendant 3 semaines, avec une période de suivi de 12 semaines. La dose moyenne de méthadone, avant et à la fin de l'étude, était de 99 mg/jour et de 163 mg/j, respectivement. A la semaine 15, la fréquence moyenne d'injection et la proportion moyenne de la dose de méthadone injectée ont été diminuées à 46% des valeurs initiales mesurées à la semaine 0 ($p=0.043$ et $p=0.028$, respectivement). Deux patients n'ont pas modifié la fréquence ni la dose de méthadone injectée, quatre patients ont diminué l'utilisation de méthadone injectable alors qu'un patient a complètement arrêté l'injection de méthadone. Suite à cette étude pilote, une augmentation de la dose de méthadone orale a été proposée comme option thérapeutique à 18 autres injecteurs de méthadone. Cinq patients n'ont pas modifié leur fréquence d'injection, mais ils ont cependant complètement arrêté ou diminué la consommation d'opiacés illicite. Neuf patients ont diminué leur fréquence d'injection de méthadone (d'une moyenne de 95% à 35%). Finalement, quatre patients ont complètement arrêté l'injection de méthadone. Malgré que les présents résultats doivent être confirmés – par des études contrôlées incluant un nombre plus important de patients, en considérant la fréquence élevée d'injection de méthadone dans certains endroits ainsi que les problèmes associés – l'option thérapeutique, d'augmenter la dose de méthadone, devrait aussi être considérée.

2.4 Cytochrome P4503A4 metabolic activity, methadone blood concentrations and methadone doses. Drug and Alcohol Dependence 2003;69:205–11.

Marc Shinderman, Sarz Maxwell, Marlyse Brawand-Amey, Kerry Powell Golay, Pierre Baumann, Chin B. Eap

Nous avons examiné l'influence in vivo de l'activité du cytochrome P4503A4 (CYP3A4) – mesurée par le rapport 1'OH-midazolam/midazolam déterminé 30 minutes après l'administration orale de 7.5 mg de midazolam – sur les taux basaux à l'équilibre de la méthadone, dans un groupe de 32 patients en traitement de maintenance à la méthadone. Les patients ont été groupés comme recevant une faible (jusqu'à 99 mg/jour, n = 10), haute (100–199 mg/j, n = 11) ou très haute (≥ 200 mg/j, n = 11) dose de méthadone. L'activité métabolique CYP3A4 a été comparée entre les trois groupes. Les rapports des concentrations corrigées par la dose, pour (S)-méthadone et pour (R,S)-méthadone, mais pas pour (R)-méthadone, étaient significativement corrélées avec les rapports midazolam ($r^2 = -0.17$, $p = 0.018$; $r^2 = -0.14$, $p = 0.032$; $r^2 = -0.10$, $p = 0.083$, respectivement), avec une activité CYP3A4 76% supérieure dans le groupe de très haute dose, comparée au groupe de faible dose. Des différences significatives, dans l'activité CYP3A4, ont été calculées entre les trois groupes ($p = 0.0036$), et une comparaison groupe à groupe, en utilisant la correction de Bonferroni, a montré une différence significative entre le groupe de faible dose et le groupe de très haute dose ($p = 0.0039$) ainsi qu'entre le groupe de haute dose et le groupe de très haute dose ($p = 0.0064$), mais pas entre le groupe de faible dose et le groupe de haute dose ($p = 0.070$). L'activité plus élevée CYP3A4, mesurée chez les patients recevant une très haute dose de méthadone, pourrait contribuer à un besoin de dose plus élevée chez certains patients, due à une augmentation de la clairance métabolique. Ceci doit cependant être confirmé par une étude prospective.

3. Résultats sous presse

3.1 Prevalence of the injection of methadone in three Swiss cities

Anne-Françoise Chevalley, Jaques Besson, Marina Croquette-Krokar, Christine Davidson, Jean-Alain Dubois, Claude Uehlinger, Chin B. Eap. La Presse Médicale (in press)

4. Conclusions

Les dernières publications, que nous avons faites, sur la méthadone, résultant d'études subventionnées en partie par l'OFSP, continuent dans le même axe de recherche, à savoir, essayer de comprendre, donc de prévoir et de prévenir les problèmes d'interaction, lors de la prescription de méthadone, et aussi de mieux comprendre la variabilité interindividuelle dans la réponse au traitement et donc de mieux adapter celui-ci. Ainsi, dans une étude mesurant l'influence in vivo du cytochrome P4503A4, sur les taux de méthadone, nous avons montré une forte activité de cet isoenzyme, chez des patients recevant des doses élevées de méthadone. Ceci peut donc contribuer au besoin d'une dose de méthadone élevée chez ces patients. Des études d'interaction métabolique entre la méthadone, d'une part, le millepertuis et le jus de pamplemousse, d'autre part, ont également été réalisées. Le millepertuis, un médicament vendu sans ordonnance pour le traitement de la dépression, peut fortement baisser les taux de méthadone et conduire à un échec thérapeutique si cette problématique n'est pas prise en compte. Le jus de pamplemousse, consommé avec la méthadone, peut augmenter l'aire sous la courbe de la méthadone de 17%, en moyenne. Cette augmentation modeste ne devrait pas présenter un danger pour les patients, mais il ne peut être exclu qu'un effet plus fort se produise chez certains patients. La consommation de jus de pamplemousse n'est donc pas recommandée, pendant un traitement de maintenance à la méthadone, en particulier chez des patients commençant un traitement. Finalement, une étude pilote d'augmentation de la dose de méthadone, chez des patients en traitement de maintenance orale de méthadone mais qui se l'injectent, montre une diminution, voir un arrêt complet, de la pratique d'injection chez la majorité des patients. Malgré que les résultats de cette étude pilote doivent être confirmés – par des études contrôlées incluant un nombre plus important de sujets, en considérant la fréquence élevée d'injection de méthadone dans certains endroits et les problèmes associés – l'option thérapeutique d'augmenter la dose de méthadone devrait aussi être considérée. En résumé, les différentes études, effectuées dans le cadre de ce programme de recherche sur la pharmacogénétique de la méthado-

ne, subventionnées en partie par l'OFSP, devraient permettre d'augmenter la qualité de la prescription de la méthadone.

Finalement, en 2005, nous devrions obtenir les premiers résultats d'une étude ambitieuse, subventionnée conjointement par l'Office Fédéral de la Santé Publique et par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique. Cette étude se propose de mesurer l'importance de multiples facteurs génétiques (cytochromes P450, transporteurs, récepteurs) sur la réponse au traitement, dans un collectif de 300 patients toxicomanes dépendants aux opiacés en traitement de maintenance à la méthadone.

5. Remerciements

Certaines personnes, impliquées dans ce programme de recherche sur la pharmacogénétique de la méthadone, sont coauteurs des différentes publications mentionnées dans ce rapport. Cependant, ces études n'auraient pas pu se réaliser sans l'aide, l'engagement et le soutien de nombreuses autres personnes (infirmier(ère), psychologue, secrétaire, etc.), dont les noms ne figurent pas dans les publications; nous tenons, ici, à les remercier.

6. Références

1. Eap CB, Broly F, Mino A, Hämmig R, Déglon JJ, Uehlinger C, et al. Cytochrome P4502D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 2000;21:229–34.
2. 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(14):1153–93.

Adresse pour correspondance:
Dr Chin B. Eap
DUPA – Hôpital de Cery
CH-1008 Prilly
Tel.: 021 643 64 38
Fax: 021 643 64 44
E-mail: Chin.Eap@inst.hospvd.ch