

# Traitements de Substitution

## Modalités Pratiques

Dr Baudouin DENIS  
Médecine Générale

Alto 2007

- L'usage d'héroïne est une pathologie CHRONIQUE

CURE (traitement)  $\Rightarrow$  CARE (accompagnement)

La rechute fait partie intégrante de l'accompagnement

- La prise en charge est GLOBALE

Traitement substitutif

Dépistage et traitement de la co-morbidité

Revalidation sociale et psychologique

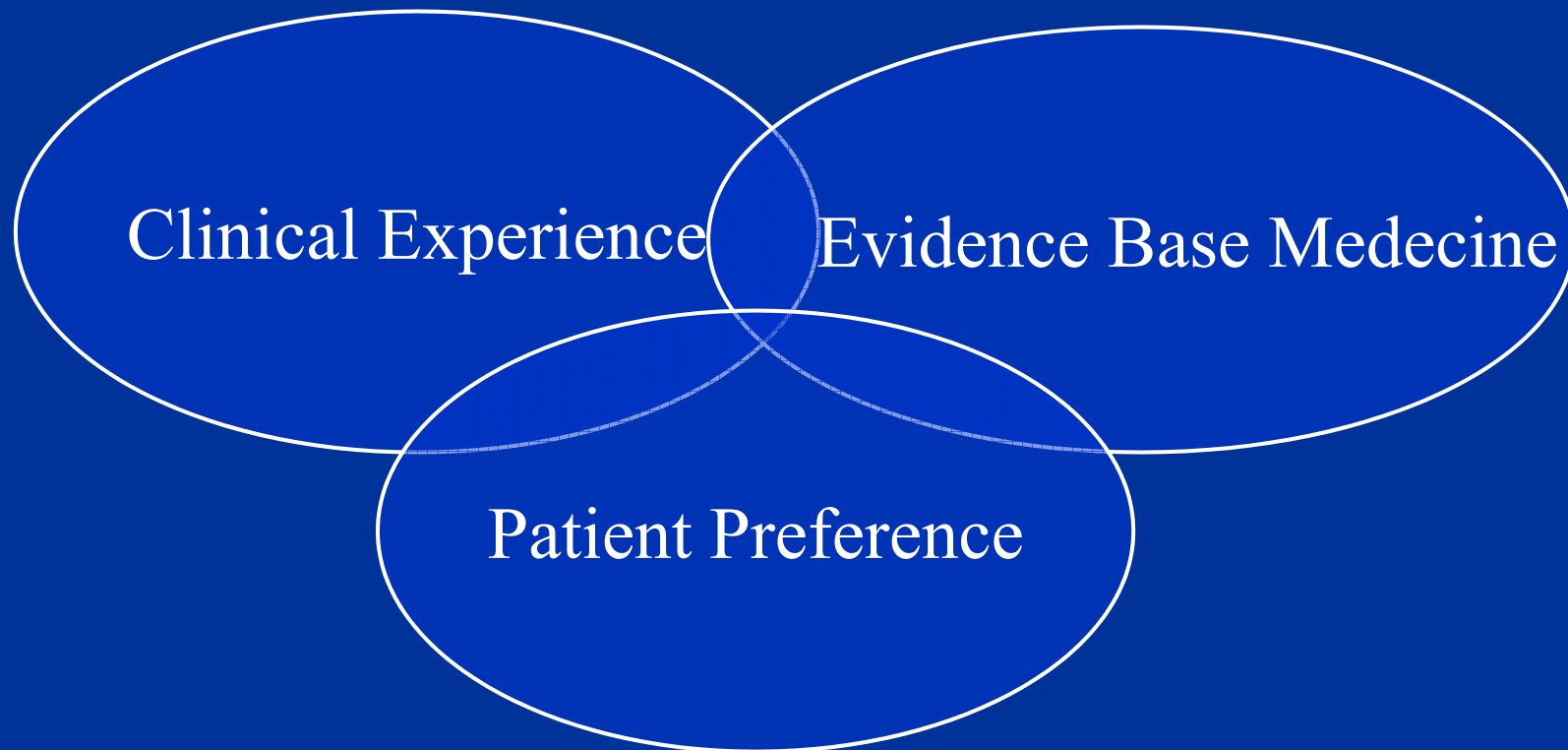
Réduction des risques

# Palette de Soins $\Leftrightarrow$ Algorithme

- Sevrage  $\longrightarrow$  Buprénorphine / Méthadone / Clonidine  
( Détoxification )
- Substitution  $\longrightarrow$  Méthadone / Buprénorphine  
( Maintenance )
- UROD                      Naloxone (IN)  $\longrightarrow$  Naltrexone (OUT)
- [Programme Héroïne]
- [Suboxone]

Ambulatoire (MG, MASS) ou Centre Résidentiel (court, long)

# Choix du traitement = Négociation



# Effficacité des MMT

- ↓ Mortalité
  - ↓ Consommation d'héroïne
  - ↓ Recours aux Injections
  - ↓ Contamination HCV-HBV-HIV
  - ↓ Délinquance et criminalité
- Amélioration de l'état général
- Amélioration réinsertion socio-professionnelle
- Ralentissement de l'évolution de la maladie (HIV)
- Amélioration compliance au traitement (HIV)

# Mortalité Globale des Usagers d'Héroïne Non Traités

- Incidence : 1-3 % par an
- 15-30 fois > population générale même âge
- Espérance de vie 40 ans (↓ 50 %)

50 % OD

50 % suicides, violence, accidents, infections (HIV,...)

# Efficacité des MMT sur la Mortalité

- Risque Relatif = 0.25 [0.19 – 0.33]  
NNT (5 ans) = 25 [14 – 58]

Caplehorn 1996

- Efficacité corrélée à la dose de méthadone
  - RR = 0.35 (< 55 mg)
  - RR = 0.13 (55 – 70 mg)
  - RR = 0.11 (> 70 mg)

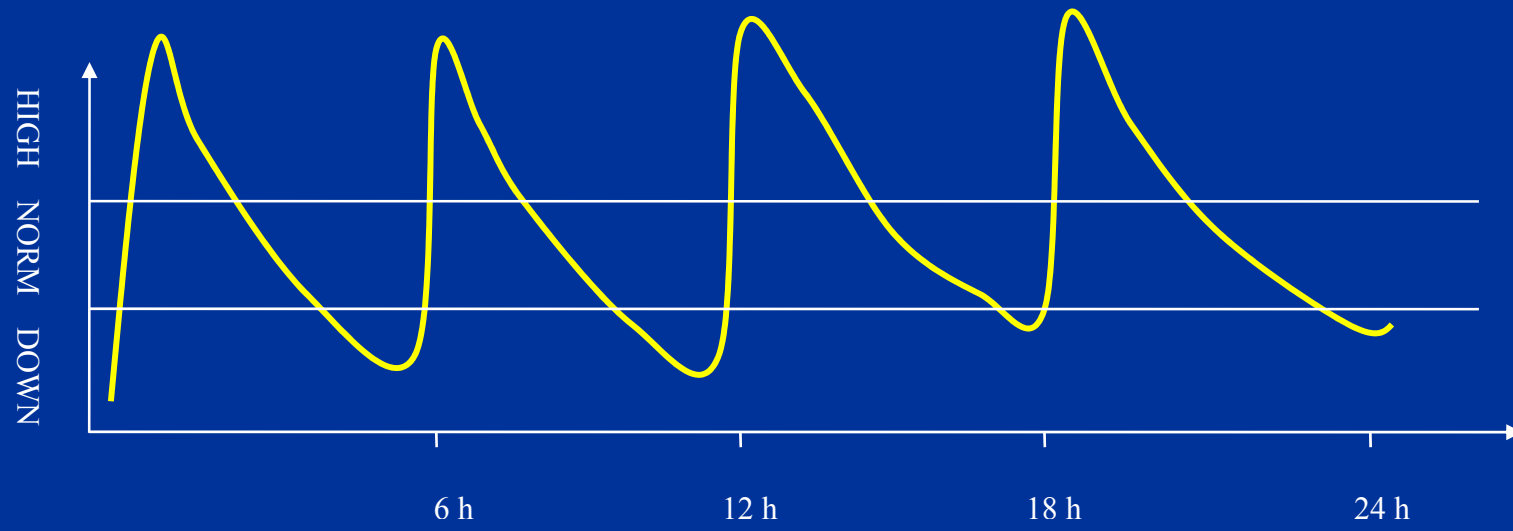
Van Ameijden 1999

## Limites de l'Efficacité des MMT sur la Mortalité

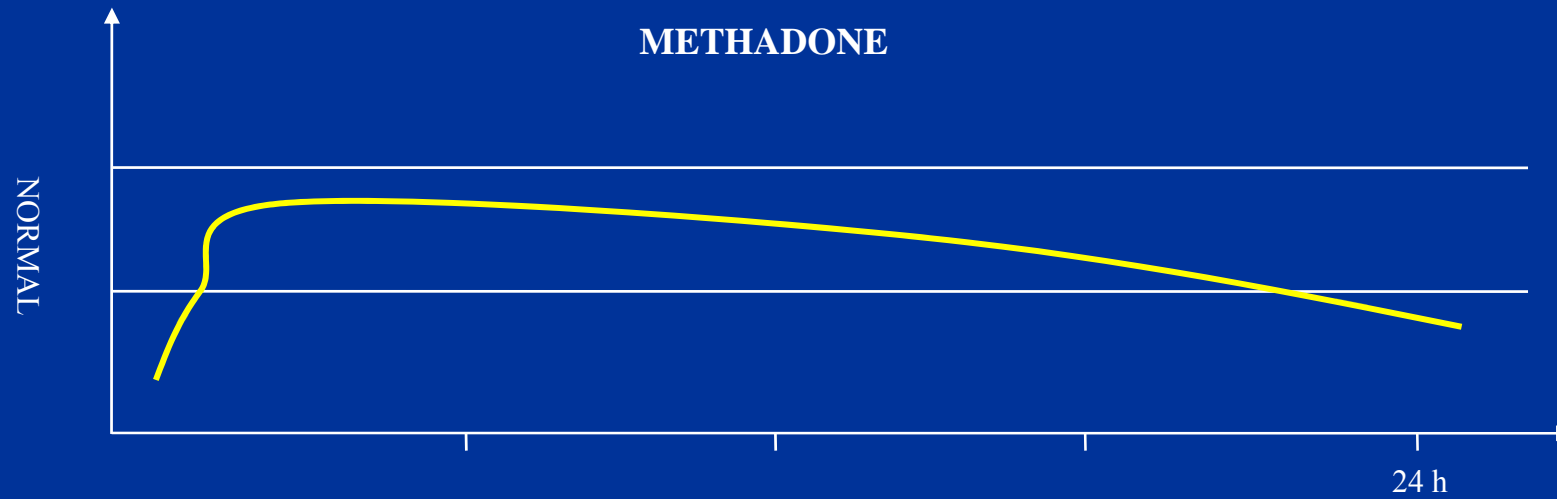
- La mortalité sous MMT reste 5 fois plus élevée que celle de la population générale du même âge
- Réduction de la mortalité liée aux OD et aux suicides, mais pas (encore ?) aux autres causes
- Surmortalité les deux premières semaines de MMT



# HEROINE



# METHADONE



# Pourquoi Méthadone = Traitement et non Drogue de remplacement ?

- ❑ Longue  $\frac{1}{2}$  vie → prise unique à heure fixe
- ❑ Taux sérique constant → pas de sensations
- ❑ Pic retardé → pas d'effet flash
- ❑ Prise per os → découplage du geste fumette / injection
- ❑ Absence de tolérance → pas d'escalade des doses
- ❑ Compatibilité avec un fonctionnement normal
- ❑ Sous prescription → Contact thérapeutique régulier

# Toxicité Méthadone = Evitable

## □ Overdose

Dose thérapeutique (dépendant opiacés) = 60 mg

Dose létale (non-dépendant opiacés) = 60 mg (1 mg /kg)

## □ Torsades de Pointe

# OD Méthadone (MRD)

- Confusion, somnolence → Coma
  - Bradypnée → Arrêt Respiratoire
  - Pas de Myosis (↔ héroïne)
  - HypoTA, OAP
- ↳ Dépression SNC

Installation plus lente et progressive (↔ héroïne)

Hospitalisation plus longue (2-3 j) (↔ héroïne 24 h)

Ne pas jouer avec le Narcan : appeler le SAMU et en attendant  
Position de sécurité – Respiration artificielle

# Facteurs de risque OD Methadone (MRD)

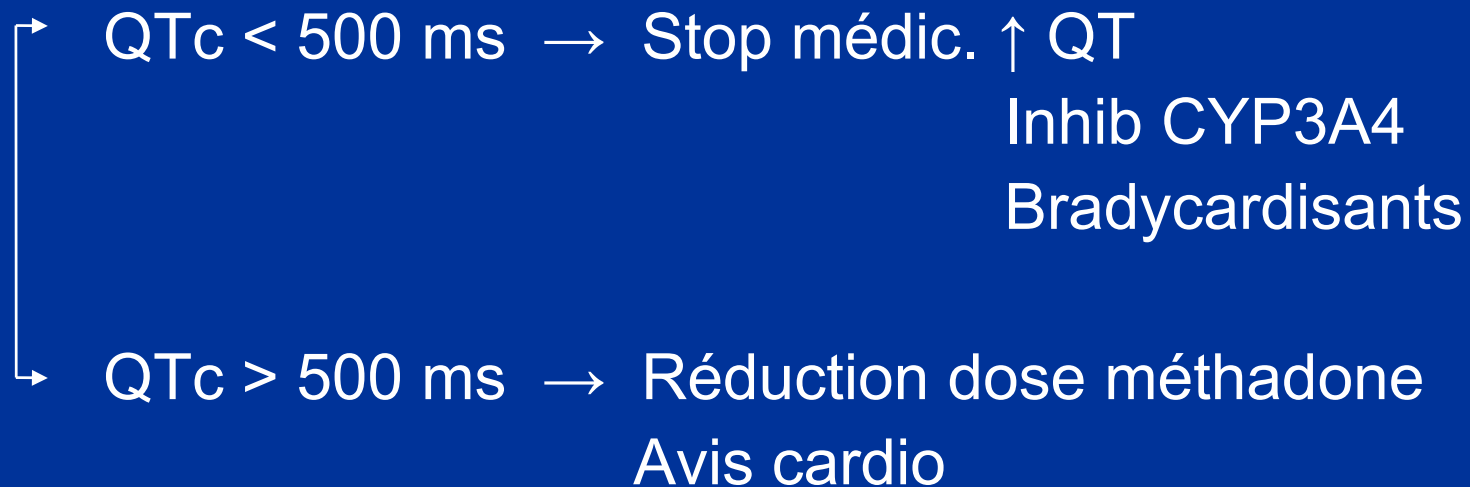
- Traitement chez un non-dépendant aux opiacés
- Reprise de traitement après sevrage  
(sortie d'hôpital, de centre de cure ou de prison)
- Polytoxicomanie (BZD, Alcool)
- Approvisionnement en méthadone de rue
- Ingestion accidentelle par un enfant

**± 40 % des MRD surviennent dans les 15 premiers jours du traitement**

# Torsades de Pointe

Méthadone ↑ le QT, effet Dose-Dépendant

⇒ **ECG chez tout patient > 150 mg**

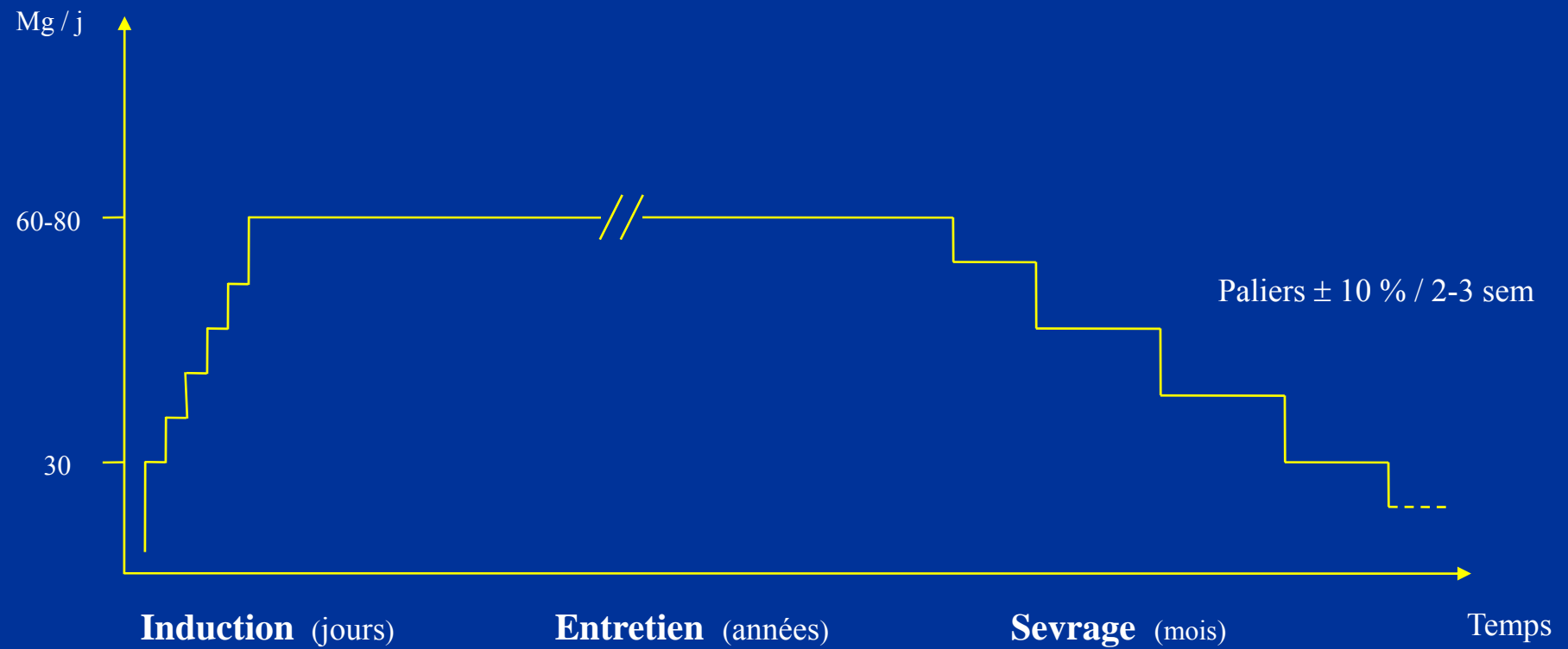


QTc normal = 420-440 ms

# Indication MMT

- ❑ Patient dépendant aux opiacés
- ❑ Dépendance depuis plus de 1 an
- ❑ Patient âgé de plus de 18 ans

# Chronologie d'un traitement substitutif





# Induction d'un MMT (7j)

- S'assurer de la dépendance aux opiacés
- Starting dose  $\leq 30$  mg
- Titrage progressif par 5-10 mg (steady state J5)
- Suivi rapproché (1-2 jours)
- Informer du danger association Alcool-Benzos-Héroïne
- Informer de l'effet progressif
- Ne pas initier le traitement le soir ni le vendredi
- Délivrance quotidienne à la pharmacie
  
- Excipient anti-injection (sirop, CMC)
- Flacons de sécurité

# Diagnostic de dépendance à l'Héroïne

- Anamnèse
- Etat général
- Tableau d'imprégnation
- Tableau de manque
- Traces d'injection
- Analyse d'urine
- Téléphone
- Dose test (starting dose)

→ Ne pas avoir peur de différer la prescription

# Dose d'entretien MMT

- Non prédictible, pas de corrélation avec
  - quantité d'héroïne consommée
  - mode de consommation d'héroïne
  - durée du parcours héroïne
  - dose de méthadone lors de traitements antérieurs
- Grande variabilité interindividuelle (MG belge \* : 5-580 mg)
- Dose classiquement recommandée = **60 – 80 (100) mg**

Eviter le sous-dosage systématique (MG Belge \* : Moy = 46 mg)

Eviter le surdosage systématique (théorie controversée du « bouclier chimique » par saturation des récepteurs)

\* Yves LEDOUX, Evaluation de la Délivrance de Methadone en Belgique, 2005

# Phase de sevrage MMT

- Quand ? Le médecin conseille, le patient décide !
- Comment ? Paliers de 10 % de la dose / 10 jours min
- Freiner ou remonter si reconsommation d'héroïne
- Difficulté des queues de traitement

# Effets Indésirables Méthadone

## Très fréquents

- Constipation
- Transpiration excessive, sueurs nocturnes

## Moins fréquents

- Libido ↓
- Céphalées
- Troubles du sommeil
- Troubles de l'appétit
- Dysurie

# Interactions Méthadone

Benzos – Alcool	Additif / Synergique SNC	Sedation
AB (Néo) Macrolides Ketoconazole, Fluconazole ATD SSRI - Amitryptiline Alcool (aigu)	Inhibition Cyt P450 Métabolisation ↓ Méthadonémie ↑	Surdosage Sédation
E Carbamaz-Phenyty-Barbit TBC INH – RMP VIH Retinovir – Nevirapine Alcool (chronique)	Induction Cyt P450 Métabolisation ↑ Méthadonémie ↓	Sous dosage Manque
Buprenorphine (Temgesic™) Pentazocine (Fortal™) Naloxone (Valtran™ - Tilanox™) Tramadol (?)	Antagonistes μ SNC	Sevrage Manque

# Prescription Méthadone

**Exemple pour 15 jours de traitement à 60 mg/j**

**SIROP**      R/ Methadone HCl neuf cent mg  
Sirop simple ad 150 cc  
s. dix cc / j  
[A délivrer quotidiennement sauf le WE] [2 fois / sem] [en 1 fois]

**GELULES**    R/ Methadone HCL soixante mg  
CMC qs pf une gélule  
dt. quinze gélules  
s. une gélule / j  
[A délivrer ...idem]

1 module sirop = 75 cc. Maximum 4 modules (300 cc) par ordonnance

1 module gélules = 10 gélules. Max 6 modules (60 gélules) par ordonnance.

1 module = 1 Euro (AO) ou 30 Cents (VIPO), déremboursé avec certains arômes.

# Méthadone ou Subutex ?

## Avantages Potentiels Buprénorphine

- Moindre risque OD ← Agoniste Partiel
- Sevrage moins pénible ← Agoniste Partiel
- 1 Prise tous les 2 jours ←  $\frac{1}{2}$  vie plus longue
- Plus facile à manier par le MG non expérimenté



# EBM Detoxification

META-ANALYSE	RETENTION	E2	INTENSITE MANQUE	DUREE MANQUE
<u>Gowing</u> 2006 <i>Cochrane</i>	[ <i>Bup &gt; Met</i> ] Bup > Clon	Bup > Clon	Bup = Met Bup > Clon	Bup > Met
<u>Gowing</u> 2004 <i>Cochrane</i>	Met = Clon	Met > Clon	Met ≥ Clon	Clon > Met
<u>Amato</u> 2004 <i>Drug Alc Depend</i>	Met > Clon Bup = Clon	Met > Clon Bup > Clon	Bup > Clon	

# EBM Substitution

META-ANALYSE	RETENTION	CONSOM H <sup>+</sup> (Urines)	CONSOM H <sup>+</sup> (Déclar)
<u>Mattyck</u> 2003, <i>Cochrane</i> MET 20 -100 ↔ BUP 2 –16 (FLEX) MET 60 - 80 ↔ BUP 6 –12 (FIXE)	MET > BUP [ <i>MET &gt; BUP</i> ]	ns MET > BUP	ns ns
<u>Farre</u> 2002, <i>Drug Alcohol Depend</i> MET ≥ 50 ↔ BUP ≥ 8	ns	ns	
<u>Barnett</u> 2001, <i>Addiction</i> MET 50-80 ↔ BUP 8-12	MET > BUP	MET > BUP	
<u>West</u> 2000, <i>J Subst Abuse</i>	ns	MET > BUP	

# Méthadone ou Subutex ? Proposition ALTO

Sevrage : pas de  $\Delta$  efficacité MET = BUP

Subutex<sup>TM</sup> 1<sup>er</sup> choix (risque moindre d'OD, plus rapide)

Substitution : efficacité MET  $\geq$  BUP , coût-patient 20 x moindre

Methadone 1<sup>er</sup> choix en général

Subutex<sup>TM</sup> 1<sup>er</sup> choix dans 3 cas particuliers

- Grossesse (  $\downarrow$  fréquence / intensité / durée du SAN )
- Traitement d'attente (marche arrière plus facile)
- Fin difficile de traitement méthadone en phase de sevrage

Pas de Subutex chez les UD injecteurs

# Substitution par Subutex

INDUCTION Attendre le début du manque (H<sup>+</sup> 6-12 h, M<sup>+</sup> 2-4 j)  
Sinon : manque précipité  
[Gérer l'intervalle par traitement symptomatique]

Exemple : J1 2 mg soir  
J2 2 mg matin 4 mg soir  
J3 8 mg matin  
J4 → J7 paliers de 4 mg / j

ENTRETIEN 8 – 16 (32 ?) mg / 1 à 3 j

SEVRAGE ?

# Detoxification par Subutex

- Attendre le début du manque (H<sup>+</sup> 6-12 h)
- Exemple :

J1	2 mg
J2	6 mg
J3	8 mg
J4	10 mg
J5	8 mg
J6	8 mg
J7	6 mg
J8	4 mg
J9	2 mg
J10	1 mg
- Ajout d'un traitement symptomatique le plus souvent nécessaire

# Documents utiles

- PRATIQUE DES TRAITEMENTS A LA METHADONE  
G. Bertschy. Masson 1995, 113 p.
- DROGUES ET SUBSTITUTION  
J.P. Jacques, C. Figiel. De Boeck 2006, 424 p.
- LES NOUVELLES DROGUES DE LA GENERATION RAVE  
P. Schepens, A. Lallemand. Grasset 2002 (en réimpression)
- Site ALTO : [www.alto.ssmg.be](http://www.alto.ssmg.be)
- Interactions Methadone : [www.atforum.com](http://www.atforum.com) → rx methadone → drug interactions
- Médicaments ↑ QT : [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org) → view QT Drug List