

Des drogues, des hommes et des femmes, des thérapeutes

Serge ZOMBEK
 CHU Saint-Pierre
 MASS de Bruxelles

Introduction (de l'orateur) : quelles perspectives ?

Psychiatrie générale au CHU Saint-Pierre



Interstices CHU Saint-Pierre



MASS de Bruxelles



FEDITO Bruxelloise



Les drogues : appellations plus ou moins contrôlées

- o Alto = Alternatives aux toxicomanies
- o Drogues légales, illégales, thérapeutiques
- o DSM IVr : Tr. liés à l'usage d'une substance
 - o Intoxication
 - o Sevrage
 - o Abus
- o Dépendance (!) ≠ Addiction
- o Addiction - Addictologie
- o Traitements de substitution (TSO)

Modèle neuro-biologique des addictions (1)

Système de récompense normal

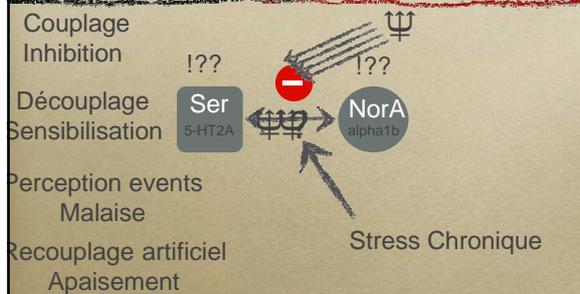
- o Récompense inattendue → Dopamine ↗
- o Récompense attendue → Dopamine ~
- o Récompense < ou 0 → Dopamine ↘
- o Intoxication chronique → Dopamine ↗↗↗



Ex. de Resto



Modèle neuro-biologique des addictions (2)



La méthadone: comment ça marche ?

- o Fixation sur les récepteurs opiacés
 - o Apaisement des symptômes de sevrage
- o (Inter)Action avec les systèmes Ser-NorADR
 - o Découplage Sérotonine - Adrénaline

Propriétés pharmacocinétiques et implications pratiques

- **Absorption** > 90% et rapide (ce qui permet d'affirmer que des vomissements survenant plus d'une demi-heure après la prise ne nécessitent pas l'administration d'une dose de remplacement)
- **Liaison protéique** > 90% (ce qui explique le taux plasmatique stable durant 24 heures en phase de stabilisation)
- **Pic plasmatique** atteint en 2 à 6 h
- **Passage** de la barrière hémato-encéphalique
- **Molécule** hautement lipophile
- **Métabolisme hépatique** (Cyt P450, d'où certaines interactions médicamenteuses et des variations individuelles influant sur le nombre de prises quotidiennes)
- **Élimination urinaire**
- **Longue durée de vie** : 24-36h (10 à 80 selon les individus) (ce qui permet généralement une seule prise par jour, sauf chez les **métaboliseurs rapides** (augmenter la dose pour rester à une seule prise ou passer à deux voir trois prises par jour) et chez les **métaboliseurs lents** (passer à une prise tous les deux jours))
- **Accumulation** tissulaire progressive (les premières doses journalières servant aussi à imprégner progressivement ces tissus, il peut survenir des effets de manque durant les 7 à 10 premiers jours de traitement, ensuite, l'état d'imprégnation de ces tissus participe à l'effet journalier de substitution; c'est cette accumulation qui explique aussi que le manque de méthadone sous traitement n'apparaît que 2 à 3 jours après la dernière prise)
- **Steady state** atteint 5 jours après un changement de posologie

Effets indésirables

Selon deux études réalisées aux USA16 17 :

effets prolongés les plus fréquents :

- augmentation de la sudation (un patient sur deux)
- constipation
- Troubles de la libido
- insomnie
- modification de l'appétit

effets indésirables observés surtout au cours des 6 premiers mois

idem précédents +

- mictions difficiles
- œdèmes de membres inférieurs
- douleurs articulaires
- nausées - vomissements
- bradycardie
- hypotension

effets psychiques disparaissant généralement en quelques jours ou semaines

- céphalées
- euphorie (deuil de cet effet)
- sédation excessive (attention au surdosage) ou agitation

Méthadone ou buprénorphine, que choisir ?

Dans le cadre de la substitution, la méthadone reste le premier choix, le Subutex® étant en 2ème intention. Ce choix est motivé par les trois arguments suivants :

- un principe de précaution (la méthadone bénéficie d'une infirmité plus large expérience (temporellement et géographiquement) que le Subutex® dans le traitement au long cours (maintenance therapy)
- les études comparatives actuellement disponibles montrent une efficacité supérieure de la méthadone dans ce type d'intervention?)
- dans un traitement de longue durée, le surcoût financier du Subutex® (selon le dosage, 20 fois plus élevé pour le patient, 13 fois plus élevé pour la sécurité sociale) est un argument à prendre en considération

Pour la **désintoxication**, la buprénorphine devient un premier choix, avant la méthadone.

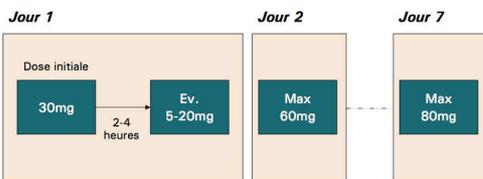
Le syndrome de manque lié à une **dépression journalière** semble plus supportable avec le Subutex® (effet agoniste partiel) qu'avec la méthadone (effet agoniste pur), ce qui peut faire espérer une plus grande efficacité.

Cependant, aucune étude clinique comparative n'a encore été réalisée dans ce type d'intervention.

Sevrage à la méthadone

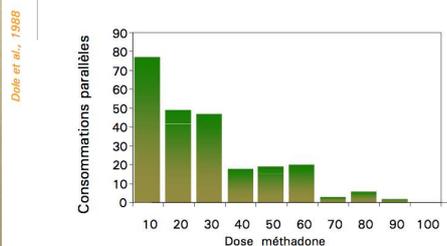
- Stabilisation (dose à laquelle le patient ne présente pas de symptômes de sevrage)
- Réduction de 5mg/jour
- Comédication souvent nécessaire
- Les derniers 20 - 30 mg sont les plus difficiles
 - risque de rechute durant cette phase plus important

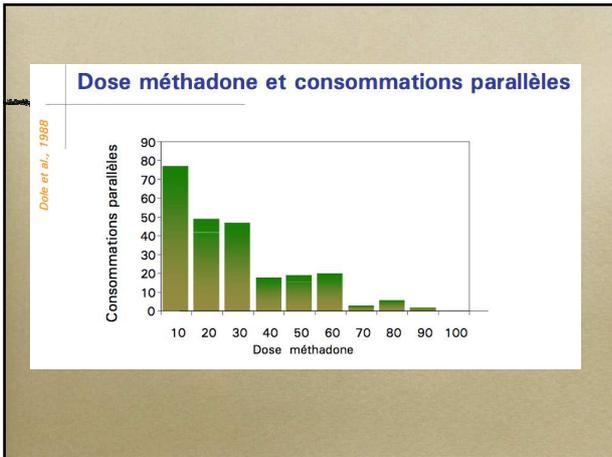
Introduction méthadone



Attention:
4 à 8 jours jusqu'au steady-state

Dose méthadone et consommations parallèles





Signes objectifs du sevrage

Sevrage opiacés

	Dysphorie Anxiété Irritabilité Insomnie		Inappétence Anorexie Nausées Vomissements Diarrhée
	Sudations Tremblements Tachycardie Hypertension		Douleurs Spasmes
	Larmes Rhinorrhée Piloerection		

La méthadone : quels objectifs ?

Objectif: abstinence

Promotion abstinence	Prévention rechute dans consommation
Promotion changement	Maintien changement

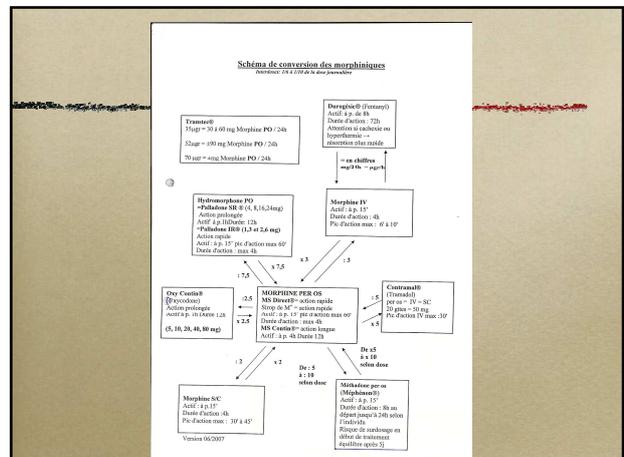
Objectif: Réduction risques

Promotion réduction risques (quantité, mode cons.)	Prévention rechute dans consommation à risque
Promotion changement	Maintien changement

Prix
 1 module coûte
 •1 € pour les assurés ordinaires
 •30 cents pour les VIPO
Sirop
 1 module = 100 g de sirop (75 ml de sirop)
 prescription de maximum 4 modules (300 ml)
Gélule
 1 module = 10 gélules
 prescription de maximum 6 modules (60 gélules)

Diazepam 10mg =

Alprazolam	1
Bromazépam	6-12
Chlordiazepoxide	25-50
Clonazepam	2-4
Clorazepate	15
Flunitrazepam	1-2
Flurazepam	15-30
Lorazepam	1-2
Nitrazepam	10-20
Oxazepam	30
Temazepam	20
Triazolam	0.5



Methadone

Attentions interactions !!



X	MÉDICAMENTS	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
<input checked="" type="checkbox"/>	Méthadone		✓				✓	✓

Cas

¥ Un patient sous m thadone pr sente, sans raison apparente, des manifestations d'un syndrome de sevrage.

¥ Le dosage plasmatique de m thadone r v le une diminution des concentrations de l'ordre de 46%

Une id e ?

La solution !!



cas

¥ Un patient sous m thadone se voit prescrire du fluconazole IV pour une candidose r sistante

¥ Ce traitement pr sente t'il un risque ?



La solution

¥ Risque de d pression respiratoire

¥ Inhibition du CYP3A4

¥ Surdosage massif de m thadone

J Pain Symptom Manage 2002;23:148-153

Cf. Ciprofloxacin

Interactions avec M thadone

¥ Agents provoquant un allongement de l'intervalle QTc

- ¥ Bepiridil
- ¥ Dropridol
- ¥ Halofantrine
- ¥ Pimozide
- ¥ Sparfloxacin
- ¥ thioridazide

Attention aux patients pr dispos s

- ¥ Bradycardie pr existante
- ¥ Allongement cong nital du Qt
- ¥ Hypokali mie
- ¥ Usage concomitant de m dicaments allongeant le Qt

Pharmacopidemiol Drug Saf 2008;14: 147-153

Tri-thérapie et méthadone

Méthadone	AZT/Rétrovir/Zidovudine (NRTI)	Increases AZT levels by 20% in blood.	
Méthadone	d4T/Zeniv/Stavudine (NRTI)	Decreases d4T levels by 13% in blood.	
Méthadone	ddI/Videsi/Didanosine	Méthadone may decrease ddI levels by about 50% below normal.	
Méthadone	ddI/Videsi/Didanosine (NRTI)	Decreases ddI levels by 52% in blood.	
Méthadone	NVP/Viramune/Nevirapine	Decreases Méthadone levels by 60% in blood.	Recommendation: Increase methadone dose by as much as 150 mg to avoid symptoms of withdrawal.

Tri-thérapie et drogues d'usage

Drogues	Interactions possibles avec le Ritonavir	Interactions possibles avec l'Indinavir, le Saquinavir ou le Nelfinavir
Alcool	On ne pense pas qu'il y ait d'interactions significatives.	Peu probables, mais théoriquement possibles lors d'alcoolisme chronique.
Amphétamine (speed)	Augmentation de deux à trois fois des taux d'amphétamine.	Théoriquement possibles.
Nitrite d'amylo (poppers)	Peu probable.	Peu probable.
Cannabis	Aucune information disponible	Interactions théoriques ; détails inconnus
Cocaïne	Peu probable.	Peu probable.
Ecstasy (MDMA)	Augmentation de deux à trois fois des taux de MDMA.	Théoriquement possibles.
Héroïne (diamorphine)	Réduction de 50 % au moins des taux d'héroïne.	Inconnues.
LSD (acide)	Aucune information disponible.	Interaction théorique ; détails inconnus.

D'après AIDS Treatment Update, n°51, mars 1997.

Benzodiazépines et méthadone

⚠ Risques majeurs de
Df PRESSION
RESPIRATOIRE

Et pourtant ...

Méthadone et Grossesse

- Amélioration des soins pré-natals
- Gestation prolongée
- Poids de naissance accru
- Taux accrus d'enfants confiés à leur mère

- Etroite surveillance de la posologie
- Augmentation de la posologie durant le 3ème trimestre
- Relation Posologie Métha et SSNeo, contradictoire