



Formation de base à l'accompagnement des usagers de drogues

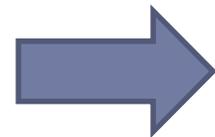
Module 2 :

Les traitements de substitution



Rappel

- 1^{ère} rencontre :
 - Usager de drogues = patient comme les autres
 - Écoute, accueil, représentations, ...
- Suivi, évaluation du traitement de substitution :
 - Anamnèse
 - Cadre de la prescription
 - Pharmacologie de la méthadone
 - Contact avec le pharmacien
 - Place des contrôles urinaires



Créer du lien



Les traitements de substitution

1. Le circuit de récompense
2. La substitution : est-ce que ça marche?
3. La méthadone
4. La buprénorphine
5. Méthadone/buprénorphine, pourquoi choisir l'un ou l'autre ?



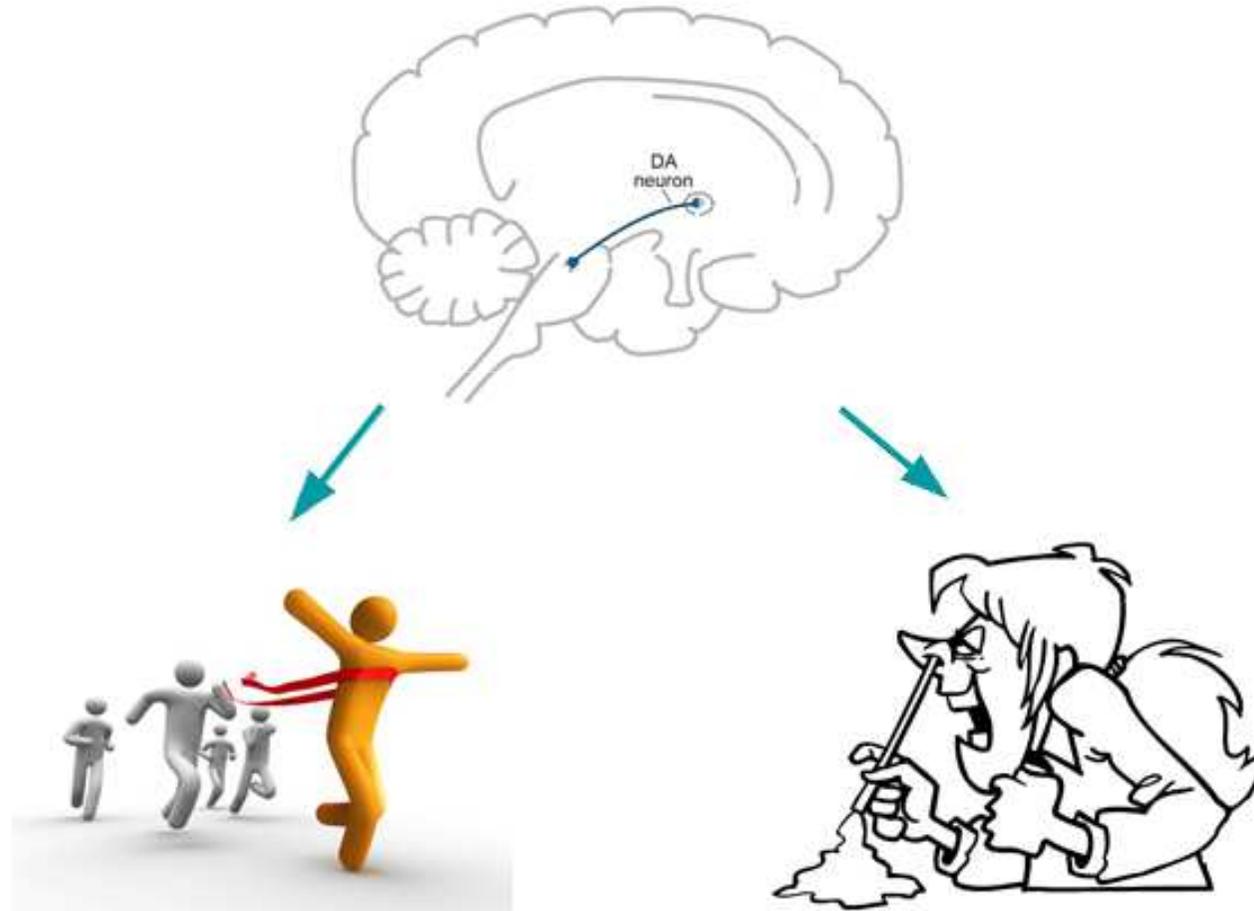
1. LE CIRCUIT DE RÉCOMPENSE



Circuit de récompense

- = Circuit de Motivation
- Fonction naturelle → stimulation douce servant à générer la motivation via la libération de dopamine
- Tout comme les divers stimuli physiologiques (musique, jeux, sexe, ...), toutes les drogues agissent là

Circuit de récompense

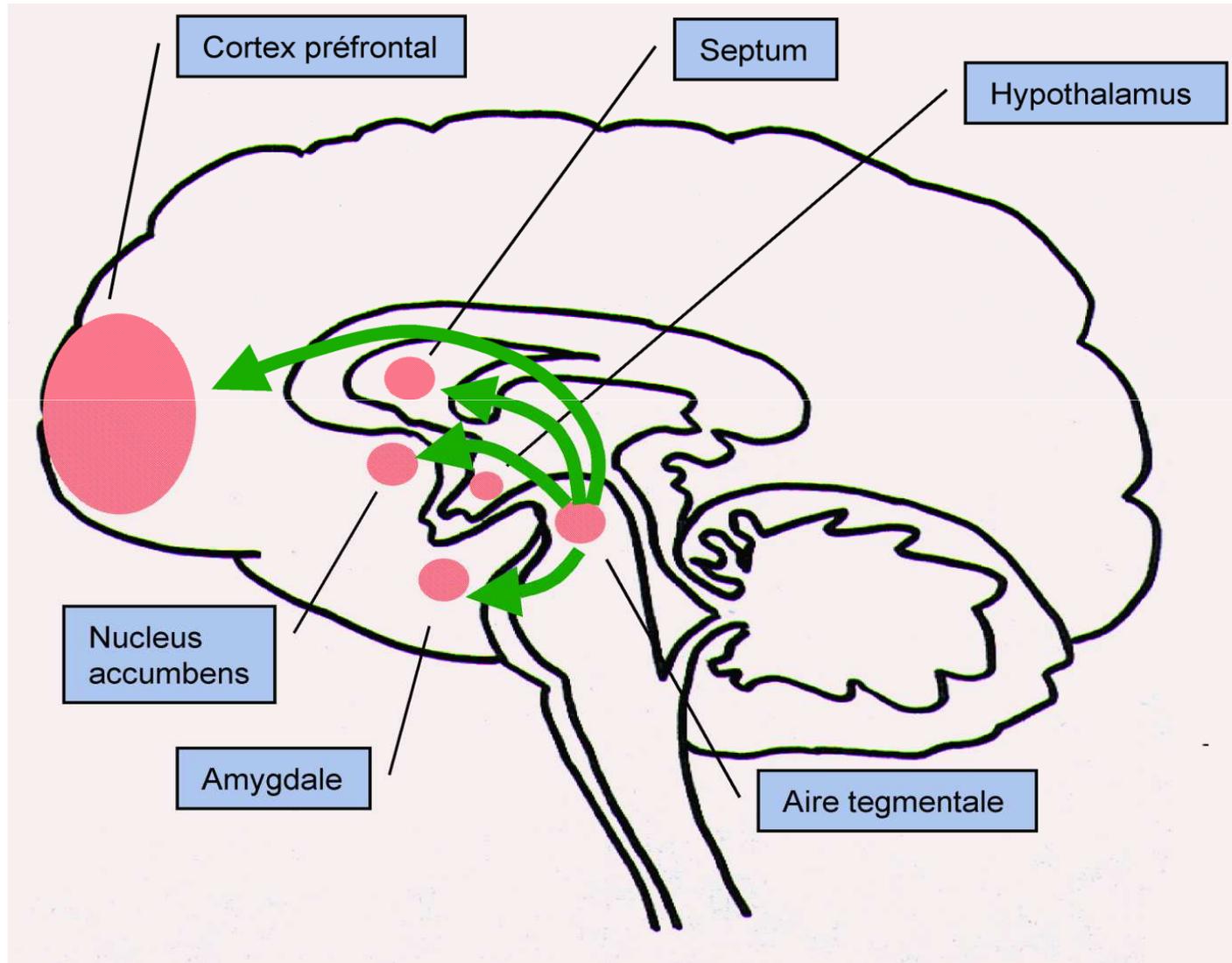




Fonctionnement du circuit

1. Évènement positif (ex.: anniversaire) → Plaisir → **Libération de Dopamine** dans le noyau accumbens → encodage haute définition (5 sens) par le cerveau
2. Contexte similaire → Envoi d'un message par le cortex préfrontal (instance stratégique, fonctions exécutives) à la zone de plaisir → **Libération anticipative de Dopamine**
3. Tentative de retrouver les conditions pour reproduire le plaisir = **Motivation**

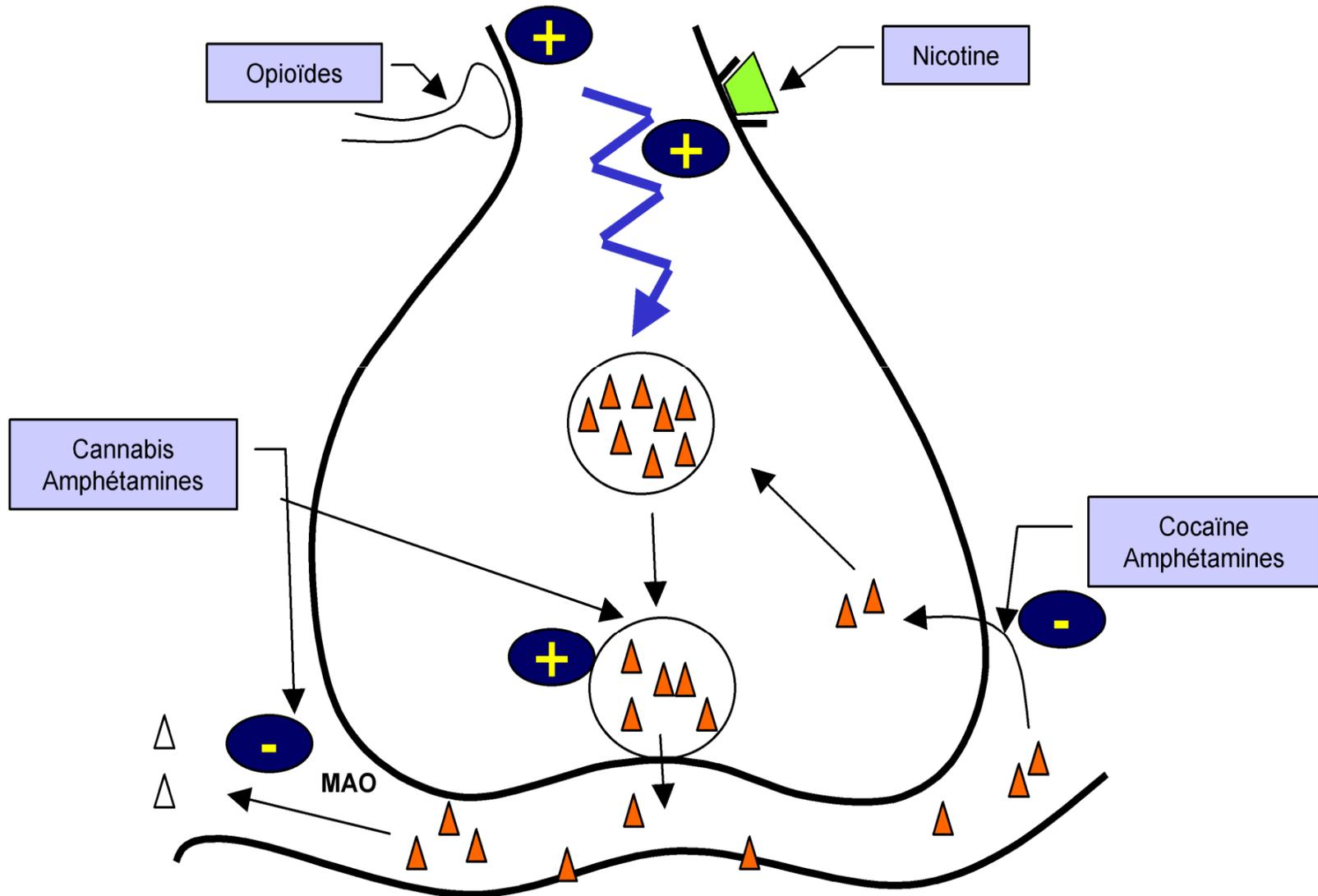
Fonctionnement du circuit



Effets des drogues sur le circuit

- Libération de Dopamine plus intensive → Plaisir ↗
- Stimulation répétée →
Dérèglement du circuit peut-être à vie → Incapacité du cortex préfrontal à inhiber la libération anticipative de Dopamine → Perte de contrôle
- Rechute ?

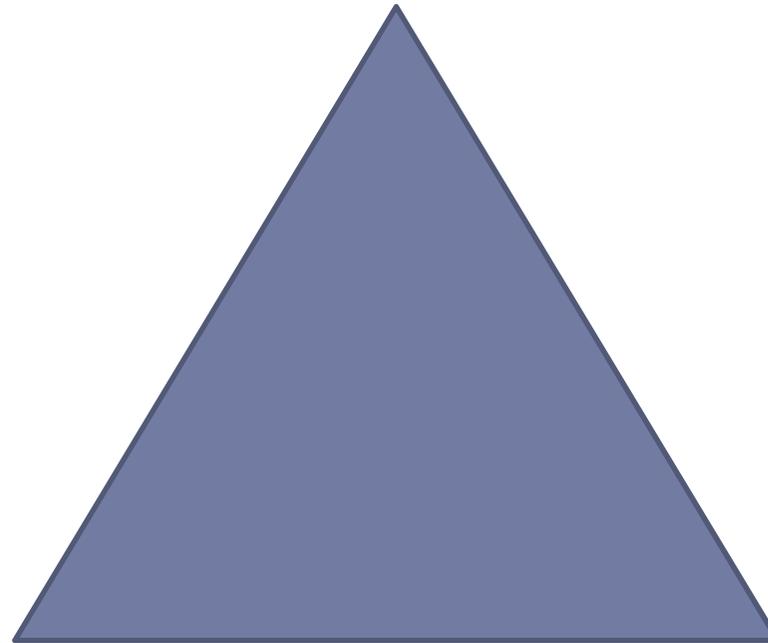
Effets des drogues sur le circuit



Modèle biopsychosocial

Sensibilité individuelle

(facteurs génétiques, âge début de consommation, ...)



Type de produits

(tabac, héroïne, ...)

Environnement

(**MG**, stress, entourage, ...)



° **2. LA SUBSTITUTION, EST-CE QUE ÇA MARCHE ?**



Traitement de substitution aux opiacés (TSO)

- ≠ drogue
- Compatibilité avec un fonctionnement normal
- Sous prescription → Contact thérapeutique régulier
- Prise unique quotidienne et non à la demande
- Prise orale → découplage du geste fumette / injection



Traitement de substitution aux opiacés (TSO)

- Pas d'effet flash
- Prévient l'état de manque et le besoin irrépressible d'opiacés
- Pas de tolérance → pas d'escalade des doses
- Action longue durée
- Normalisation du système neuroendocrinien
- Testing urinaire possible



Efficacité des TSO

- ↘ Mortalité
- ↘ Consommation d'héroïne
- ↘ Recours aux injections
- ↘ Contamination HCV-HBV-HIV
- ↘ Délinquance et criminalité
- ↗ État général
- ↗ Réinsertion socio-professionnelle
- ↗ Compliance au traitement (ex. : Hépatite C)



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 TSO sur la Mortalité

- Réduction Relative de Risque (RRR) = 56% (41-67)
NNT (5 ans) = 23

Cornish & Hickman, BMJ 2010

- Efficacité corrélée à la dose de méthadone :
 - < 55 mg = RRR 65%
 - 55-70 mg = RRR 87%
 - > 70 mg = RRR 89%

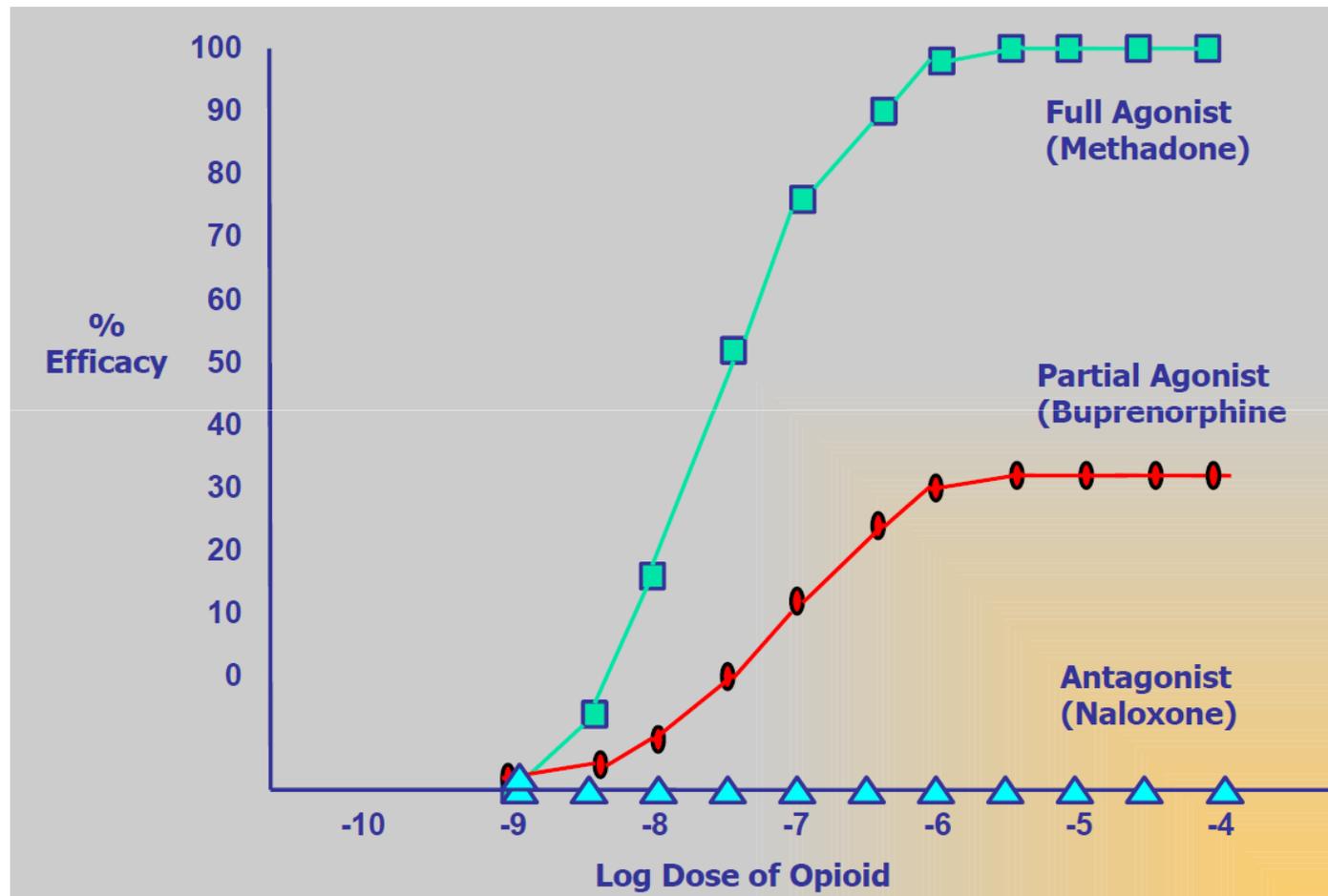
Van Ameijden, Addict Behav 1999



Mortalité Globale des Usagers d'Héroïne sous TSO

- La mortalité sous TSO reste 5 fois plus élevée que celle de la population générale du même âge
- Réduction de la mortalité liée aux OD, aux suicides et par HIV , mais pas (encore ?) aux autres causes
- Surmortalité pendant les 2 premières semaines de TSO ainsi qu'en fin de traitement

Fonctionnement des TSO



Opiate Potency of Methadone, LAAM, and Buprenorphine
Slide courtesy of Laura McNicholas, MD, PhD, Univ of Penn.

Types de traitement

- **Classique (substitution)** : « maintenance to abstinence »
- **Court (sevrage)** : « detoxification » de 12j en hospitalier à 7-24 sem en ambulatoire → 90% d'échec
- **UROD** (ultra rapide opiate detoxification with anesthesia and naltrexone): n'est plus employé
- **Entretien longue durée (MASS)** : objectif de réduction des risques
- **Traitement héroïne** : salles de consommation, TADAM



3. LA MÉTHADONE

Effets sur le psychisme



Prescription Méthadone

Exemple pour 10 jours de traitement à 30mg/j

- Sirop :
 - R/Methadone HCl trois cent milligrammes (300 mg)
 - Sirop simple ad 300 cc
 - S/ 30cc/j
 - Mode de délivrance (à préciser sur l'ordonnance et dans le dossier) : quotidiennement sauf le we ... ou 2/sem ... ou en 1 fois ...
- Gélules :
 - R/Methadone HCl trente milligrammes (30 mg)
 - Pf une gélule non injectable
 - Dt. Sept gel. (7)
 - S/ 1/j
 - Mode de délivrance : idem sirop

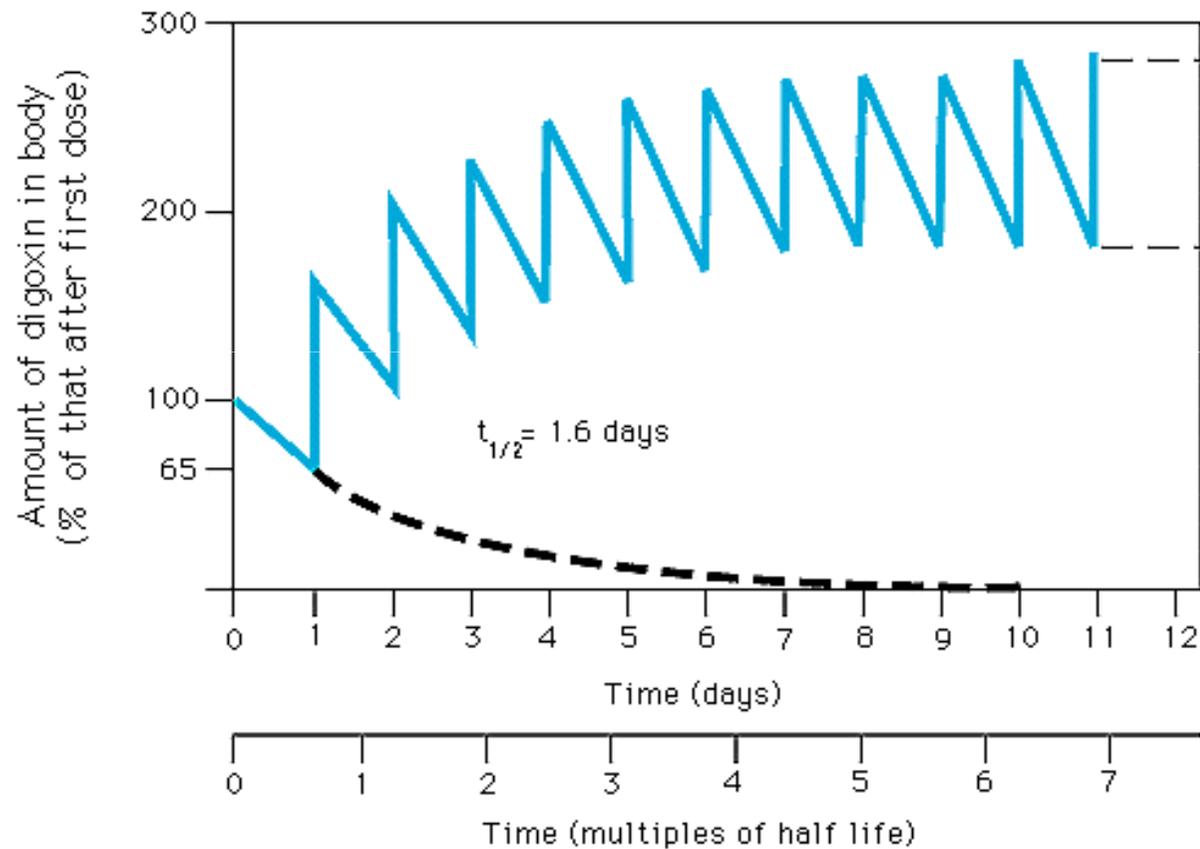
1 module (10 gel. ou 100 cc) = 1 Euro (non BIM) ou 30 Cents (BIM), déremboursé avec certains arômes.



Pharmacocinétique : Chlorhydrate de méthadone

- Absorption > 90% par le tractus G-I
- Pic atteint en 2 à 6h
- Métabolisme hépatique
- Longue durée de $\frac{1}{2}$ vie (≈ 24 h) – steady state après 5 j
- Passage de la barrière hémato-encéphalique

Temps de demi-vie « steady state »



D'après Harrison 14th Edition



Posologie

- Dose de départ : max 30 mg/jour
- Pallier d'augmentation : max 10 mg/sem
- Entretien (données statistiques) :
 - Doses inférieures à 60 mg considérées comme insuffisantes
 - Entre 60 et 100 mg convient très bien pour la majorité des patients
 - Au-delà de 100 mg pour certains patients (demander conseil à un MG plus expérimenté)
- Importance de la négociation avec le patient



Dose d'entretien

- 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
- Dose classiquement recommandée = **60-100 mg**
- Éviter le sous-dosage systématique
- Éviter le surdosage systématique (théorie controversée du « bouclier chimique » par saturation des récepteurs)



Phase de fin de traitement

- Quand ? Le médecin conseille, le patient décide !
- Comment ? Paliers mensuels de 10 % de la dose
- Discuter/reconsidérer le dosage si reconsommation d'héroïne ou d'alcool
- Difficulté des fins de traitement



Fin du traitement

« Le patient ira peut-être plus vite si nous l'aidons, mais il sortira de sa toxicomanie lorsqu'il le pourra et non pas quand nous le voudrons »

Dr J.Carpentier, REPSUD



Effets Indésirables Méthadone

- Très fréquents :
 - Constipation
 - Transpiration excessive, sueurs nocturnes

- Moins fréquents :
 - ↘ Libido (trouble de l'éjaculation)
 - Céphalées
 - Troubles du sommeil
 - ...



Interactions médicamenteuses

Vu la fréquence d'instauration de traitements connexes, il est important de connaître leurs effets sur la méthadone :

- Au niveau de l'absorption
- Au niveau de la métabolisation (cytochrome P450)
- Au niveau de l'élimination

Interactions médicamenteuses

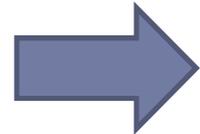
MÉDICAMENTS OU PRODUITS	TYPE D'INTERACTION	SYMPTÔMES
Benzos, Alcool	Effet additif ou synergique (SNC)	Sédation
<u>Antifongiques</u> : Azolés <u>Antibiotiques</u> : Macrolides <u>Antidépresseurs</u> : SSRI, Amitryptiline <u>Alcool</u> (aigu)	Inhibition enzymatique Cyt P450 Métabolisation hépatique ↓ Méthadonémie ↑	Surdosage Sédation
<u>Antituberculeux</u> : Isoniazide, Rifampicine <u>Antiépileptiques</u> : Carbamazépine, Phénytoïne, Barbituriques <u>AntiHIV</u> : Retinovir, Nevirapine <u>Alcool</u> (chronique)	Induction enzymatique Cyt P450 Métabolisation hépatique ↓ Méthadonémie ↑	Sous dosage Manque

Interactions médicamenteuses

MÉDICAMENTS OU PRODUITS	TYPE D'INTERACTION	SYMPTÔMES
Buprenorphine (Temgesic®, Subutex®) Pentazocine (Fortal®) Naloxone (Valtran®, Tinox®) Tramadol (?)	Compétition pour récepteurs μ (Agonistes partiels ou Antagonistes)	Sevrage Manque
Zidovudine (AZT Retrovir®)	Taux sériques \uparrow jusqu'à 50%	Toxicité
Desipramine		

Dangerosité de la méthadone

- **Arrêt respiratoire** : par dépression du centre respiratoire
 - Décès fréquents lors du sommeil
 - Or, endormissement = signe de surdosage

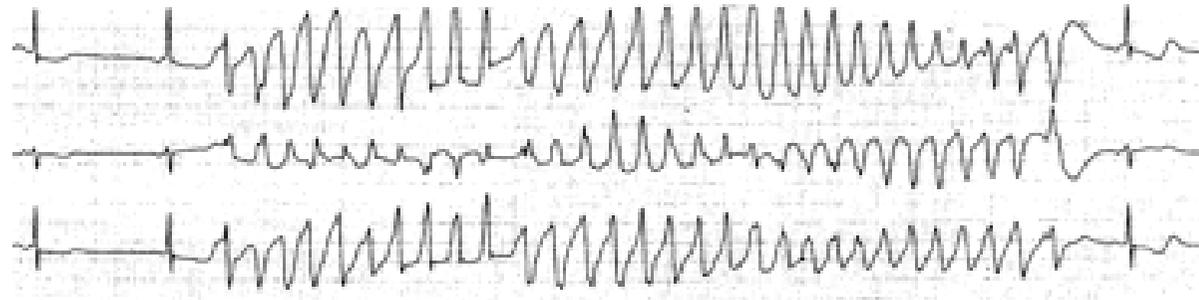
 **!!! À surveiller !!!**

- **Arrêt cardiaque** : par torsades de pointes
 - Importance de faire un ECG en début de traitement et si $> 100\text{mg/jour}$.
 - Surveiller interactions avec médicaments qui allongent l'espace QT.

Torsades de Pointe

Méthadone \nearrow le QT, effet Dose-Dépendant

\rightarrow ECG chez tout patient > 100 mg

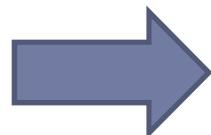


- QTc < 500 ms \rightarrow Stop médic. qui : \nearrow QT
Inhib CYP3A4
Bradycardisants
- QTc > 500 ms \rightarrow Réduction dose méthadone
Avis cardio
- QTc normal = 420-440 ms

Facteurs favorisant OD Méthadone (Mortalité)

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

Mortalité \approx 40% dans les 15 premiers jours du traitement



Délivrance quotidienne les 1ères semaines



4. LA BUPRÉNOPHINE



Prescription Buprénorphine

- Buprenorphine Subutex ®
 - R/Subutex : 2 ou 8 mg
7 compr
 - S/X/jour à laisser fondre sous la langue
- Buprenorphine & Naloxone Suboxone ®
 - R/Suboxone : 2 ou 8 mg
7 ou 28 compr
 - S/X/jour à laisser fondre sous la langue

Comment agit la buprénorphine ?

- Haute affinité pour les récepteurs μ
 - Effet compétitif !
 - Déplace l'héroïne et autres opiacés des récepteurs
 - Ce qui peut provoquer un syndrome de manque brutal si le patient est (encore) sous opiacés !!
- Dissociation lente des récepteurs μ
 - Ce qui explique l'effet thérapeutique prolongé (> 24h), malgré une courte durée de demi-vie sérique
- « Effet plafond »
 - Donc mauvaise dans un but d'intoxication
 - Moins de risque si overdose, sauf si polyintoxication !

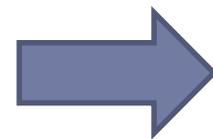


Substitution par la buprénorphine

- Induction
 - Attendre le début du manque (Héroïne : 6 à 12h ; Méthadone : 2 à 4 jours)
 - Attention : manque précipité
- Entretien : 8-16 (32 ?) mg/1 à 3 j
- Fin de traitement ?

Avantages potentiels de la Buprénorphine

- Effet plafond
- Induction rapide



Moindre risque OD



° 5. **MÉTHADONE /
BUPRÉNOPHINE,
POURQUOI CHOISIR L'UN
OU L'AUTRE ?**

Position d'Alto

- « Detoxification » : pas de Δ efficacité MET = BUP
 - SubutexTM 1^{er} choix (risque moindre d'OD, plus rapide)
- Substitution : efficacité MET \geq BUP, coût-patient 20 X moindre
 - Méthadone 1^{er} choix en général
 - SubutexTM 1^{er} choix dans 3 cas particuliers :
 - Grossesse (\searrow 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
- Pas de Suboxone chez la femme enceinte
- Intérêt du Suboxone ?



Pour en savoir plus

- Sur le contenu de la formation et sur les outils présentés :

www.reseaualto.be

- Contenu de formations
- Publications Alto et références utiles
- Outilthèque (ASI, EVALUMET, ...)

Documents utiles

- Pratique des traitements à la Méthadone
G. Bertschy. Masson 1995, 113 p.
- Drogues et substitution
J.-P. Jacques, C. Figiel. De Boeck 2006,
424 p.
- Interactions Methadone :
www.atforum.com → rx methadone →
drug interactions
- Médicaments ↑ QT : www.qtdrugs.org →
view QT Drug List



 **MERCI DE VOTRE
ATTENTION !**