Méthadone et Traitement de Substitution Opiacée

INTRODUCTION :

En France : en 2005, près de 20 000 patients traités
(estimation faite à partir d'une posologie quotidienne de 60 mg/jour)
7 000 en CSST // 13 000 en ville (relais après primo-prescription).

Près de 90 000 patients traités par BHD.

Pour la méthadone, on peut noter une pratique de relais croissante
(2 000 patients en ville en 1999 pour 13 000 en 2005).

La méthadone : un médicament de Centre et de ville

Méthadone et Traitement de Substitution Opiacée

Partenariat Public – Privé :

Statut du médicament Chlorhydrate de méthadone AP-HP® :
L'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, titulaire de l'AMM depuis 1995
(préparation magistrale hospitalière de 1972 à 1995).

Les Laboratoires Bouchara-Recordati exploitent l'AMM depuis 1999 pour la France.

Méthadone et Traitement de Substitution Opiacée

500 000 patients traités dans le monde par la méthadone, depuis plusieurs décennies.

Plusieurs milliers de publications concernent la méthadone, comme analgésique morphinique et surtout comme médicament de substitution opiacée.

Plusieurs pays ont rédigé des Recommandations ou Consensus, en résumé :

Méthadone et Traitement de Substitution Opiacée

Efficacité pour l'individu (Guidelines Euromethwork) :

Rester en vie

Parvenir à l'abstinence ou à un mode de consommation stable

Stabiliser sa vie sociale

Améliorer sa santé physique

Diminuer son activité délictueuse

Méthadone et Traitement de Substitution Opiacée

Efficacité pour la Société (Guidelines Euromethwork) :

Améliore la santé publique

Diminue les admissions en urgence, les hospitalisations
Diminue la propagation du VIH et d'autres maladies infectieuses
Diminue les coûts de l'aide sociale

Diminue les dépenses du système pénal

Méthadone et Traitement de Substitution Opiacée

<u>Conférence de Consensus ANAES juin 2004</u> :

En France, les TSO ont permis de sauver 3 500 vies en 8 ans
(le nombre de décès par OD a été divisé par 5 entre 1994 et 2002)

Les pratiques d'injection IV ont chuté
(de 70 à 80% en 1995 à 14 à 20% en 2003)

Baisse des coûts liés à l'usage de drogue
(- 535 millions € en 1997: justice, arrêts de travail, hospitalisation…)

Méthadone et Traitement de Substitution Opiacée

En France : de 1975 à 1994, 2 centres expérimentateurs
F.WIDAL et Ste-ANNE : 50 ‘places’ méthadone

Depuis 1994, extension des programmes méthadone
Aujourd’hui, près de 150 CSST en sont utilisateurs

Méthadone et Traitement de Substitution Opiacée

1er semestre 2002 :

Élargissement de la primo prescription aux médecins exerçant en établissement de santé et en milieu carcéral ;
conditions définies par une circulaire d'accompagnement et une modification de l'A.M.M.

Plus de 50 structures hospitalières (services de médecine, psychiatrie, équipes de liaisons…) primo-prescrivent des traitements par la méthadone et relaient les patients en ville.

Méthadone et Traitement de Substitution Opiacée

Les conditions de mise en œuvre d'un Traitement de substitution Opiacée (TSO) varient d'une structure à l'autre, d'un médecin à un autre.

On parle de « seuil » (haut seuil, bas seuil, seuil d'accès au médicament, seuil d'exigence…).

Selon leur histoire et leur composition, l'approche des équipes soignantes est plutôt d'inspiration :
psychanalytique, psycho-socio-éducative,
réduction des risques, médicale…

Plan du Diaporama

La méthadone, un MSO (Médicament de Substitution Opiacée) :

Initiation du traitement

Règles de prescription et de délivrance

Interactions médicamenteuses

Effets indésirables

Méthadone et Grossesse

Indications préférentielles de la méthadone

Initiation du traitement

Protocole :

1. Une analyse urinaire pour vérifier l'imprégnation (!) aux opiacés, et la non consommation de méthadone.

2. Première prescription toujours < 40 mg / jour (Guidelines Euromethwork), habituellement de 20 à 30 mg/ jour (A.M.M.)

3. Surveillance bi-quotidienne ou quotidienne pour rechercher la posologie efficace (habituellement de 60 à 100 mg/jour en une prise)

Initiation du traitement

‘Commencer bas et augmenter doucement’

L’apparition d’une forte sédation dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise de méthadone est le signe d’alerte d’un surdosage

La quasi-totalité des signes physiques de manque disparaît à 40 mg/jour

*: Clinical Concepts – Guidance on Optimal Methadone Dosing. Peter L. TENORE, Division OF Substance Abuse, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY. A.T.F. Volume XII-2, spring 2003

Initiation du traitement

A partir de 40 mg, la posologie doit être augmentée par palier de 10 mg.

Ces paliers doivent durer de 4 à 10 jours (nécessaires pour atteindre le steady-state), pour éviter le risque d'accumulation de la méthadone.

En cas de prises connues ou suspectées de benzodiazépines et/ou d'alcool, une surveillance renforcée des effets de la prise de méthadone doit être envisagée dans les heures qui suivent (3 à 8 heures notamment).

*: Clinical Concepts – Guidance on Optimal Methadone Dosing. Peter L. TENORE, Division of Substance Abuse, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY. A.T.F. Volume XII-2, Spring 2003

Initiation du traitement

Phase 1 : disparition des signes physiques du manque, obtenue dès les premiers jours (baillements, rhinorrhée, mydriase, larmoiement, agitation, douleurs abdominales…)

Phase 2 : rechercher la réduction maximale des symptômes cliniques subjectifs (anxiété, irritabilité, réveil précoce, **pulsion pour les drogues – craving…)**

Phase 3 : obtenir l'arrêt de la consommation d'opiacés illicites

« L'usage continu d'opiacés illicites est une indication absolue à augmenter le dosage de la méthadone »

Importance d'un dosage de méthadone individuellement adapté pour un suivi efficace des héroïnomanes polytoxicomanes, Dr Jean-Jacques DEGLON, THS 3 Nice, 15/11/1997

Initiation du traitement

Intérêt des analyses urinaires pendant le suivi :

1. Créer un climat de confiance fondé sur la transparence.

2. Reconnaissance objective des résultats du traitement.

3. Améliorer l'efficacité du traitement (adaptation du traitement).

4. Prévenir le risque d'overdose en cas d'associations dangereuses (benzodiazépines, autres morphiniques).

5. Connaître les autres dépendances ou consommations pouvant déstabiliser le traitement.

6. Mise en place d'un suivi biologique.

Initiation du traitement

Méthadonémies : la variabilité inter-individuelle dans le métabolisme de la méthadone peut conditionner la pertinence de la pratique de cet examen.

en soutien à la clinique :

- induction d'une co-prescription modifiant le métabolisme de la méthadone (voir interactions médicamenteuses) ou arrêt de cette co-prescription.

- persistance de la consommation d'opiacés ou de substances psychotropes (benzo, alcool,..) ; éliminer le diagnostic de prises compensatrices d'un sous-dosage.

Indispensable en cas de grossesse :

modifications physiologiques et du métabolisme,
nécessité d'adapter la posologie ou le rythme des prises.

Initiation du traitement

Méthadonémie résiduelle	Signes cliniques
Inf. à 200 ng/ml	Signes de manque probables, inefficacité thérapeutique
200 à 400 ng/ml	Peu ou disparition des signes de manque, blocage des récepteurs opiacés incomplet
400 à 500 ng/ml	Optimal : habituellement plus de signes de manque, blocage des récepteurs opiacés effectif
500 à 700 ng/ml	Signes de manque improbables, monitoring clinique (risque d'overdose)
Sup. à 700 ng/ml	Signes de manque improbables, rechercher les raisons d'une posologie/méthadonémie élevée, monitoring clinique (/OD)

Clinical Concepts – Guidance on Optimal Methadone Dosing. Peter L. TENORE, Division of Substance Abuse, Albe
Einstein College of Medicine, Bronx, NY. A.T.F. Volume XII-2, Spring 2003

Initiation du traitement

En résumé, l’adaptation de la posologie de la méthadone doit être strictement individualisée, et les facteurs qui déterminent ou qui influencent celle-ci sont :

Facteurs déterminants	Facteurs influents
La situation clinique du patient ; disparition des signes objectifs et subjectifs du sevrage aux opiacés *	Les comorbidités psychiatriques
L'absence de forte sédation dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise	Le poids des patients
L'arrêt de la consommation d'opiacés illicites	Les facteurs génétiques et le métabolisme
	Le statut sérologique pour l'hépatite C
	La consommation d'alcool
	Le niveau de dépendance

* Leavitt S and al.. When "enough" is not enough: new perspectives on optimal methadone maintenance dose. *Mt Sinai J Med*. 2000;67(5-6):404-411

La bi-prise quotidienne

Quand ?:

Signes cliniques : patients hyper-sédatés dans les 3 heures qui suivent la prise, avec apparition de signes de manque avant la prise suivante

Confirmation : la méthadonémie au pic est 2 fois supérieure à la méthadonémie résiduelle

*: Clinical Concepts – Guidance on Optimal Methadone Dosing. Peter L. TENORE, Division of Substance Abuse, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY. A.T.F. Volume XII-2, Spring 2003

Relais vers un médecin de ville

Éléments pouvant motiver la décision :

Autonomie du patient dans la gestion de son traitement
Posologie de méthadone stabilisée
Insertion sociale et économique satisfaisante
Consommations associées limitées
Éloignement géographique du Service initiateur
Désir du patient d'être suivi par son médecin de ville
Horaires d'ouverture du Centre non adapté à l'activité professionnelle
-
Les patients avec des pathologies associées lourdes (sida, co-morbidités psychiatriques,…) nécessitent plutôt une prise en charge en Centre de soins.

Règles de prescription et de délivrance

- **Indication :** « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ».
- Adultes et adolescents volontaires.
- **Posologie moyenne** : 60 à 100 mg/j (en phase d'entretien). Des doses supérieures ou inférieures peuvent être nécessaires.
- **Contres-indications :**
  - Age < 15 ans.
  - Insuffisance respiratoire grave.
  - Hypersensibilité à la méthadone.
  - Traitement concomitant par un antagoniste ou un agoniste-antagoniste morphinique

Règles de prescription et de délivrance

PRESCRIPTION :

- Stupéfiant - ordonnance « sécurisée »
- Rédaction en toutes lettres
- Limitée à 14 jours - non renouvelable
- Nom du pharmacien ou de la pharmacie
- Chevauchement possible si mention
- Prescription initiale réservée aux médecins exerçant en C.S.S.T. et aux médecins exerçant dans un établissement de santé (primo-prescripteur)
- Relais possible par tout médecin (médecin-relais) après stabilisation du patient - posologie modifiable (à la hausse ou à la baisse)
- Changement de médecin-relais possible avec nouvelle prescription d'un médecin primo-prescripteur

Règles de prescription et de délivrance

DELIVRANCE A L'OFFICINE :

- Fractionnement par périodes de 7 jours maximum, sauf mention du prescripteur : « à délivrer en une fois » (14 jours maximum)
- 1ère délivrance : ordonnance du médecin du CSST ou du médecin exerçant en établissement de santé (primo-prescripteur) + ordonnance du médecin-relais.
- Au delà de 72h, délivrance des jours restants
- Original de l'ordonnance pour le patient, duplicata pour la CPAM
- Copie gardée 3 ans, classée par prescripteur et chronologiquement
- Mentions réglementaires à apposer :
  - timbre de l'officine
  - N° d'enregistrement à l'ordonnancier
  - date d'exécution
  - quantités délivrées

Règles de prescription et de délivrance

En pratique, lors d'un relais vers un médecin de ville, et pour une première délivrance en officine, le patient doit présenter au pharmacien l'ordonnance de délégation d'un primo-prescripteur autorisé désignant le médecin-relais.

Et une seconde ordonnance, celle du médecin-relais, reprenant les mentions de l'ordonnance du médecin primo-prescripteur.

Cette délégation de prescription est permanente, et ne nécessite pas de renouvellement (contrairement à la PIH pour les anti-rétroviraux)

Interactions médicamenteuses

Contre-indications strictes :

SUBUTEX®, NUBAIN®, FORTAL®,
REVIA®, NALOREX®

Médicaments dont l'association potentialise les effets sédatifs centraux et/ou dépresseurs respiratoires :

ANTI-H1 BARBITURIQUES NEUROLEPTIQUES
ANTI-DEPRESSEURS TRICYCLIQUES CARBAMATES
BENZODIAZEPINES ANALGESIQUES MORPHINIQUES
ANTI-TUSSIFS MORPHINIQUES

Interactions médicamenteuses

Médicaments pouvant augmenter la concentration plasmatique de la méthadone :

CIFLOX®, ZIAGEN®, CRIXIVAN®, ANTIDEPRESSEURS SEROTONINERGIQUES (FLOXYFRAL®, PROZAC®, DEROXAT®,..), TAGAMET® (par inhibition du métabolisme de la méthadone), et autres ANTI-SECRETOIRES (par modification du pH gastrique), …

Interactions médicamenteuses

Médicaments pouvant baisser la concentration plasmatique de la méthadone :

TEGRETOL®, BARBITURIQUES, ANTI-RETROVIRAUX (VIRAMUNE®, SUSTIVA®, NORVIR®,VIRACEPT®, AGENERASE®, KALETRA®), RIFAMPICINE,…

Interactions médicamenteuses

CONDUITE A TENIR :

Suivi clinique plus rapproché à l'induction et à l'arrêt d'un médicament entraînant une interaction.

Travail en réseau pour communiquer les interactions aux différents prescripteurs.

Contrôle des méthadonémies, en soutien à la clinique.

Effets indésirables

Bonne tolérance globale (moins de 20 % d'effets indésirables en phase d'entretien- Swiss Méthadone report, 96)

<u>En phase d'entretien, principalement :</u>

HYPERSUDATION

CONSTIPATION

TROUBLES DU SOMMEIL

VARIATION DE POIDS

TROUBLES DE LA SEXUALITE

Pour les autres effets indésirables, notamment ceux qui surviennent lors de la mise en place du traitement, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

Méthadone et allongement du QT

<u>Précaution</u> :

« En raison des risques de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointe), nous formulons la recommandation de ne pas prescrire un dosage entraînant une méthadonémie à 24 heures de plus de 1000 ng/ml, ce taux ayant fait la preuve de son innocuité cardiaque toutes ces dernières années chez de très nombreux patients ».

Il peut être utile de préconiser un ECG à l'initiation du traitement (notamment en cas de co-prescriptions avec des médicaments allongeant le QT), ou en cas de posologie inhabituelle.

BOURQUIN et al., Méthadone à haut dosages et risque de torsade de pointe, FLYER 8, Juin 2002

Méthadone et allongement du QT

<u>En pratique</u> :

Surveillance clinique, électrolytique et ECG pour les patients présentant un risque d'allongement du QT, c-à-d en cas :

- d'antécédent connu d'allongement du QT (congénital ou acquis)
- d'antécédents de morts subites dans la famille
- de posologie élevée, supérieure à 120 mg/jour
- de pathologie cardiaque évoluée
- de traitement médicamenteux concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, connus pour provoquer une hypokaliémie, connus pour entraîner une bradycardie ou connus pour inhiber significativement le métabolisme de la méthadone

Grossesse et méthadone

La méthadone est un médicament de substitution dont l'utilisation est possible chez la femme enceinte (A.M.M.).

La méthadone n'est pas contre-indiquée en cas d'allaitement.

Le risque de syndrome de sevrage du nouveau-né existe et peut être facilement pris en charge.

Le sevrage des opiacés pendant la grossesse, même s'il est possible, entraîne un risque important de souffrance fœtale, et ne doit être entrepris qu'exceptionnellement.

Grossesse et méthadone

Prise en charge des consommations annexes à risque :

Cocaïne : effets vaso-constricteurs

Alcool +++ : tératogénicité importante, complications fœtales

Tabac : complications fœtales, notamment hypotrophie

Autres drogues : LSD, cannabis, MDMA : peu documentées, résultats controversés

Indications préférentielles de la méthadone

Indication AMM similaire des 2 médicaments de substitution :

Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Indications préférentielles de la méthadone

Dans les faits, la méthadone est plus souvent un médicament de seconde intention (cadre de prescription moins souple, primo-prescription restreinte, statut ‘stupéfiant’, agoniste pur, image du médicament,…).

Il n y a aucune donnée clinique significative concluant à des indications préférentielles pour l’un ou l’autre des MSO.

Quelques différences :

Indications préférentielles de la méthadone

Buprénorphine	Méthadone
Agoniste partiel avec effet plafond = risque d'overdose nul en mono-thérapie	Agoniste pur = dose létale 1 mg/kg/jour pour des patients non-dépendants
Effet opiacé limité : effet plafond thérapeutique (ex : douleur)	Effet opiacé plus prononcé : effet dose-dépendant, climat morphinique
Biodisponibilité aléatoire 15 à 60 %	Biodisponibilité élevée 80 %
Métabolisme peu variable	Forte variation du métabolisme = pratique des méthadonémies
Comprimé hydrosoluble (sublingual) = détournement par voie IV possible	Sirop non injectable

Indications préférentielles de la méthadone

Éléments pouvant inciter au choix de la méthadone * :

- Antécédents lourds de toxicomanie : poly-consommations, poly-dépendances

- Période d'addiction longue

- Problèmes affectifs et sociaux graves

- Co-morbidités psychiatriques ou infectieuses importantes

* : pour les experts ayant participé à la réalisation de ce diaporama

Indications préférentielles de la méthadone

Indications préférentielles * :

- Pérennisation du mésusage et/ou détournement d'un autre traitement de substitution

- Recherche d'effets (climat morphinique, effet de relaxation opiacée)

- Compulsion à l'injection (tous produits)

- En cas de douleur nécessitant la prescription d'un opiacé

- En cas d'échec avec un autre MSO

* : pour les experts ayant participé à la réalisation de ce diaporama

Arrêt de traitement

On a établi une corrélation entre l'obtention de meilleurs résultats et une durée plus longue du traitement, y compris un usage réduit des opioïdes illicites et une réduction de l'activité criminelle. Le traitement d'entretien à la méthadone à court terme semble donner de moins bons résultats.

La durée du traitement d'entretien à la méthadone devrait être établie en fonction des besoins individuels plutôt que de limites fixées d'avance.

Il est impossible de fixer une durée optimale du traitement susceptible de convenir à tout le monde.

Extrait de « Meilleures pratiques – Traitement d'entretien à la méthadone »
Préparé par Jamieson, Beals, Lalonde & Associates, Inc.
pour le Bureau de la Stratégie canadienne antidrogue Santé Canada

Arrêt de traitement

Il est préférable que chaque personne continue à recevoir le traitement tant qu'elle en retire des avantages,
ce qui constitue, pour cette personne, la durée optimale.

Le traitement d'entretien à la méthadone pour une période indéfinie, ou même pendant la vie entière, est une possibilité pour certain(e)s client(e)s ou patient(e)s.

Extrait de « Meilleures pratiques – Traitement d'entretien à la méthadone »
Préparé par Jamieson, Beals, Lalonde & Associates, Inc.
pour le Bureau de la Stratégie canadienne antidrogue Santé Canada

Arrêt de traitement

Il est recommandé de diminuer les posologies de 10 mg chaque semaine, jusqu'à la posologie de 40 mg par jour, et ensuite de continuer à diminuer de 5 mg par semaine. La vitesse de réduction doit être discutée avec les patients, et les changements de posologie ne doivent pas survenir plus d'une fois par semaine.

Plus la consommation d'opiacés avant le traitement est importante et ancienne, plus la probabilité de rechuter après l'arrêt du traitement est grande.

Les chances de maintenir l'abstinence sont accrues pour les patients qui ont établi des liens sociaux à l'écart de la drogue, qui ont une situation familiale stable, qui ont du travail et une bonne stabilité psychologique.

Extrait de 'Clinical Guidelines and Procedures for the Use of Methadone in the Maintenance Treatment of Opioid Dependence' (Australie).

MENTIONS LEGALES

Les mentions légales de la spécialité
CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP
vous seront remises à l'issue de la projection de ce diaporama.

Le titulaire de l'A.M.M. est l'AP-HP

L'exploitant est « Les Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI »
68, rue MARJOLIN
92300 LEVALLOIS PERRET

Ce diaporama reflète l'expérience de ses concepteurs, ainsi que les acquis de l'expérience internationale de la pratique de la méthadone. Les experts qui ont participé à ce projet ont souhaité faire partager leurs connaissances dans un souci d'échange des pratiques en matière de suivi des patients pharmaco-dépendants aux opiacés. La version initiale a été réalisée en 2001.

Les experts-concepteurs :	Dr C. GERBAUD	Nice
	Dr L. NACACHE	Lyon
	Dr K. BARTOLO	Marseille
	Dr C. JUBINEAU	Montpellier
	Dr D. FREMAUX	Amiens
	Dr J. HARBONNIER	Lille
	Dr S. ROBINET	Strasbourg
Comité scientifique de validation :	Dr W. LOWENSTEIN	Paris
	Dr A. MOREL	Boulogne
	Dr C. JACOB	Metz
Experts conseil :	Pr C. LEJEUNE	Colombes
	Dr P. BEAUVERIE	Villejuif

Les experts qui ont participé à sa mise à jour en 2005 :

Dr Béatrice BADIN DE MONTJOYE	Paris
Dr Alain MOREL	Boulogne Billancourt
Dr Laurent MICHEL	Limeil-Brévannes
Stéphane ROBINET	Strasbourg
Dr Éric CAMUS	Hennebont
Dr Anne SOBOLE	Troyes
Pr Christophe LANCON	Marseille