

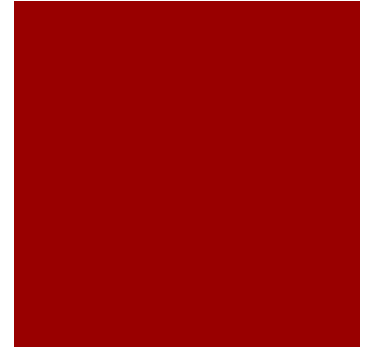
**Avenues de traitement  
de la dépendance aux opioïdes  
par médication de substitution  
et premiers résultats cliniques de  
l'introduction de la buprénorphine**

**Stéphane Roy, infirmier  
Centre de recherche et d'aide pour narcomanes**

**Mai 2010**

# Objectifs de la présentation

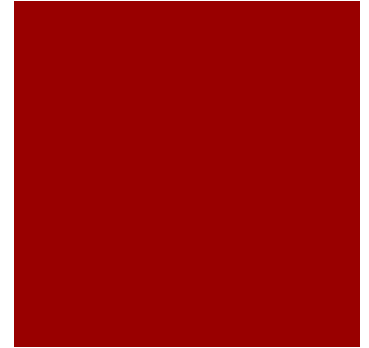
- Se familiariser avec les principes généraux de l'utilisation des traitements de substitution
- Évaluer les perceptions et les attentes des patients face au traitement de substitution
- Comprendre la neurobiologie de la dépendance aux opioïdes (Neurobiologie)
- Décrire les éléments de pharmacologie de la méthadone et de la buprénorphine/naloxone (*Suboxone<sup>MD</sup>*)
- Connaître les données des expériences cliniques menées récemment au Cran avec la buprénorphine et l'héroïne pharmaceutique (NAOMI)



# 1. Principes

# Avantages des traitements de substitution

- Diminution de la consommation illicite d'opiacés
- Réduction de la criminalité associée
  - Diminution des activités illicites
- Réinsertion sociale
  - Amélioration du rapport coût/bénéfice (coût du traitement versus coût des services de santé, du soutien financier, du processus judiciaire)
- Amélioration de l'état de santé et de la qualité de vie
  - Réduction du taux de morbidité et de mortalité
  - Réduction de la transmission de certaines infections (VIH, hépatite A, B et C, TB, ITS, etc.)
  - Diminution des comportements à risque
- Protection de la santé publique



# La réduction des méfaits

## ■ Définition de la réduction des méfaits

« L'approche de réduction des méfaits est **une démarche de santé publique** visant, plutôt que **l'élimination de l'usage des psychotropes** à ce que les principaux intéressés puissent **développer des moyens de réduire les conséquences négatives** liées à leurs comportements et aux effets **pervers des contrôles sur ces comportements**, pour **eux-mêmes, leur entourage et la société**, aux **plans sanitaire, économique et social**. »<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Brisson, P.(1997) *L'approche de réduction des méfaits : sources, situation, pratiques*, CPLT.

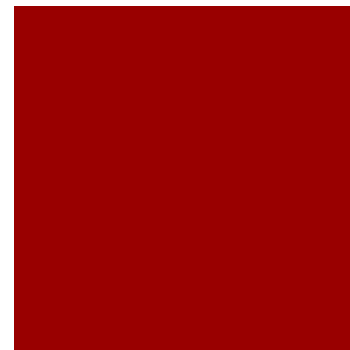
# Modalités de traitement de substitution



- Types de modèle actuel
  - Traitement en intervention brève (programme de maintien intermédiaire 6-9 mois)
  - Traitement de substitution à bas seuil d'exigences (clientèles désocialisées)
  - Traitement de maintien visant l'amélioration de la qualité de vie (démarche de changement et fidélité dans la prise de la médication)



# Modalités de traitement de substitution



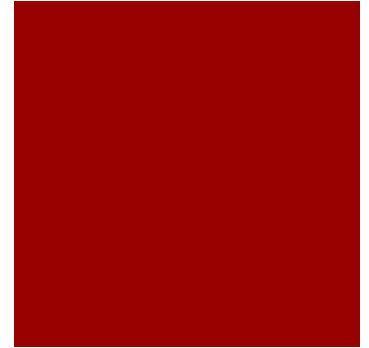
- Types de modèle actuel
  - Traitement de maintien à haut seuil d'exigences (objectifs d'abstinence)
  - Traitement opiacé injectable (héroïne ou hydromorphone)
  - Traitement de première ligne (ne nécessitant plus de soins spécialisés)

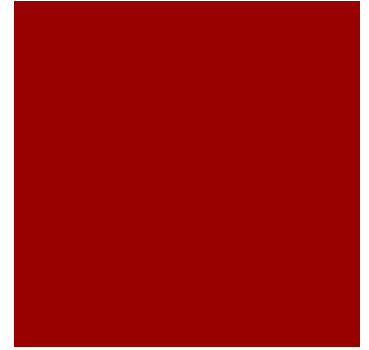
# Tableau clinique de la dépendance

- Le diagnostic de dépendance DSM-IV

Trois critères et + sur un(1) an

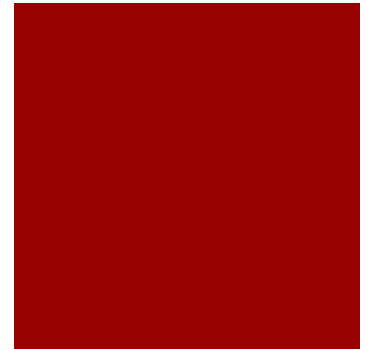
- Tolérance
- Syndrome de sevrage
- Consommation augmentée pour plus longtemps
- Efforts infructueux pour cesser ou diminuer
- Temps dévolu à la consommation
- Abandon ou réduction des activités sociales, professionnelles ou récréatives





## 2. Perceptions

# Perception des médicaments

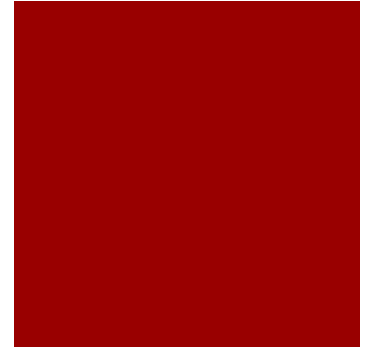


La perception



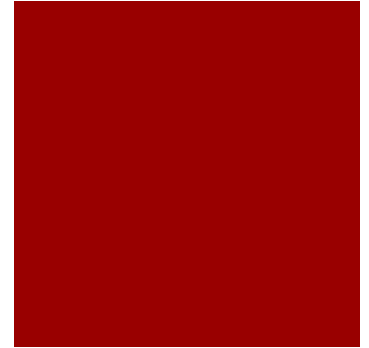
# Perceptions des médicaments

- Les impacts cliniques engendrés par la perception des médicaments
  - Veut expliquer tous ses malaises par trop ou pas assez de substance
  - Confond souvent malaise et mal-être
  - Tendance à croire que plus il y en a, plus c'est efficace
  - Croyance que si le problème du manque est réglé tout est réglé
  - Vécu la dépendance aux opioïdes comme une prison et, par la suite, tolère la médication de substitution à regret

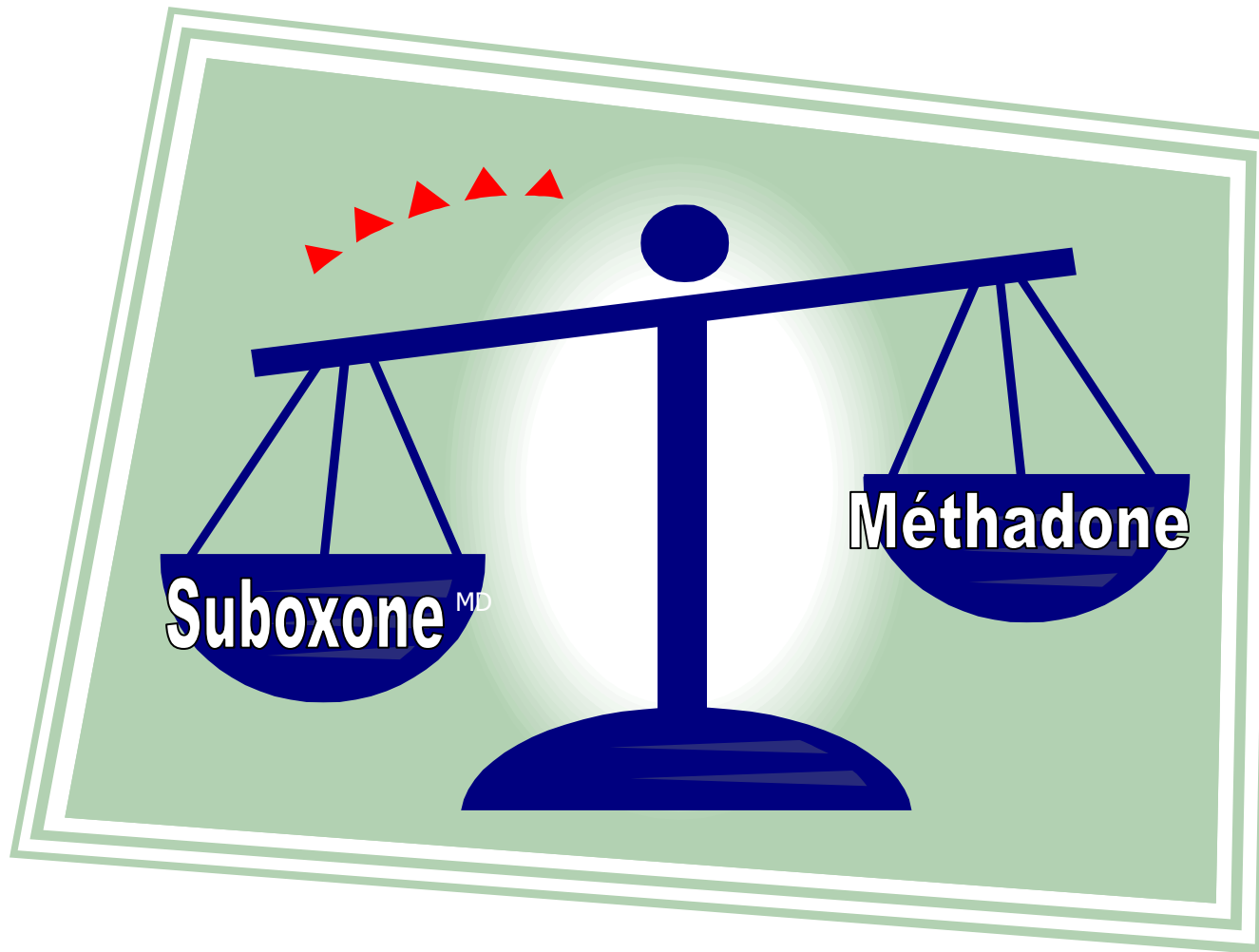
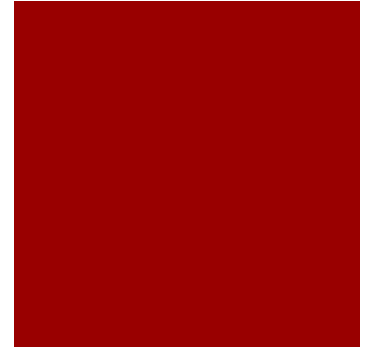


# Perceptions des médicaments

- Le traitement de substitution
  - Attentes souvent irréalistes, teintées de pensée magique où les difficultés sont minimisées
    - La potion magique
    - La lune de miel
    - La réalité
    - Les contraintes
  - S'attendent à une amélioration rapide de leur contexte de vie
  - Attribuent souvent les délais d'amélioration au médicament

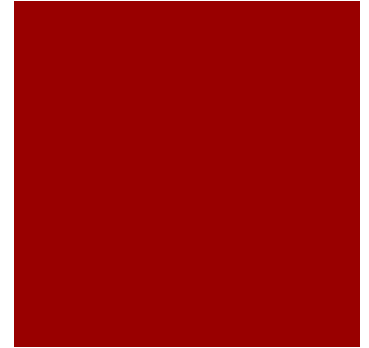


# Le concept du choix



# Le concept du choix

- Le choix : choix éclairé
  - L'information qui est transmise sur les molécules doit être la plus complète et la plus fiable possible
  - Le patient peut indiquer son choix et revenir à son ancien traitement, s'il le souhaite

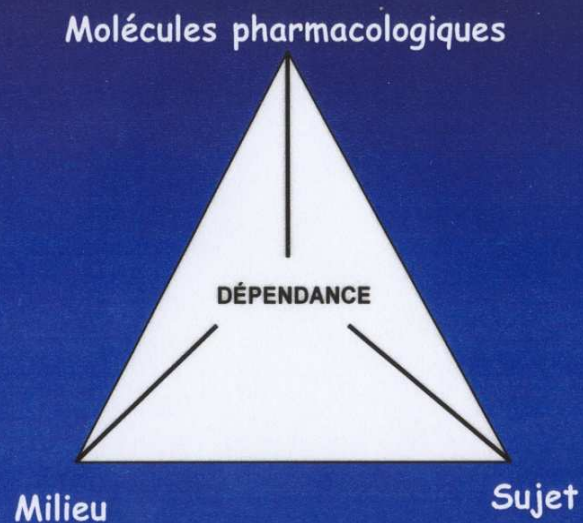




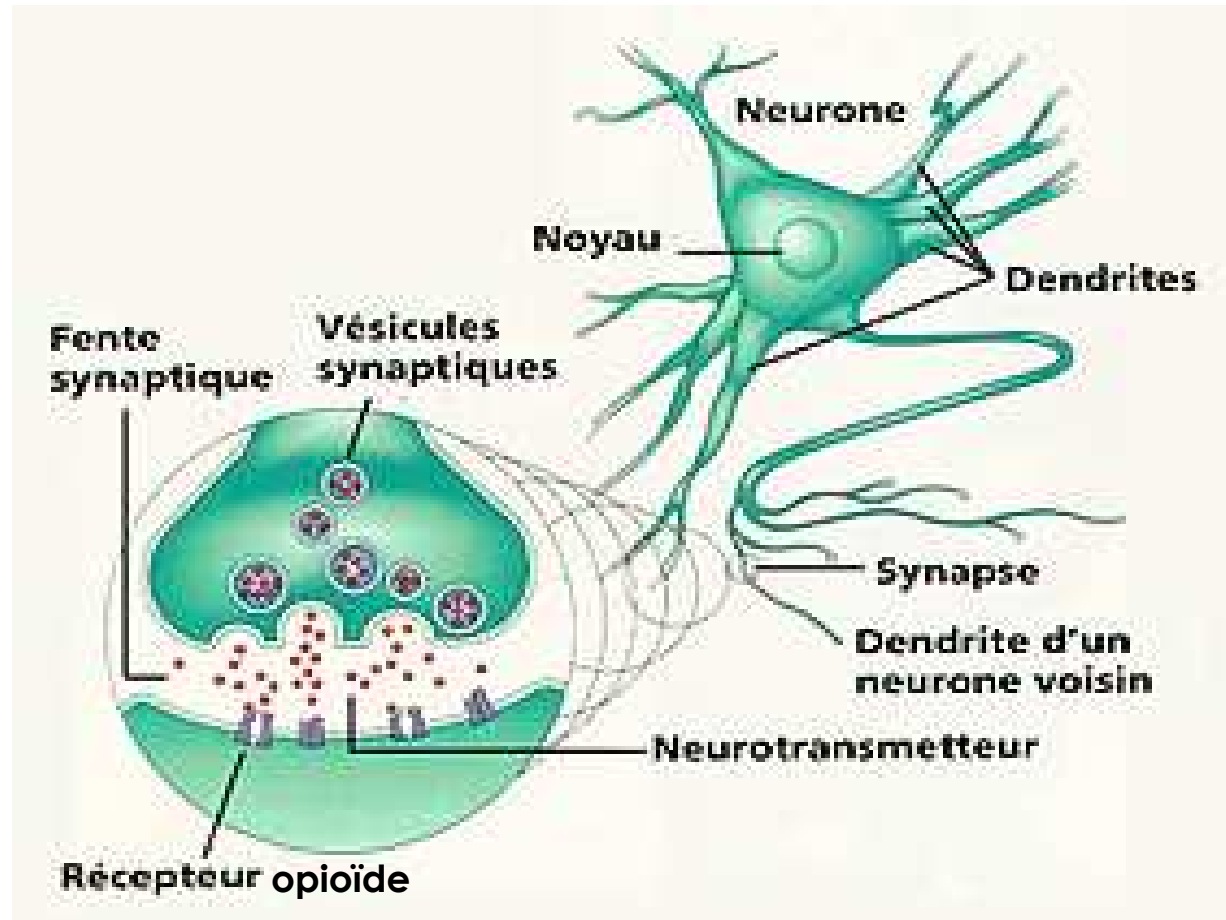
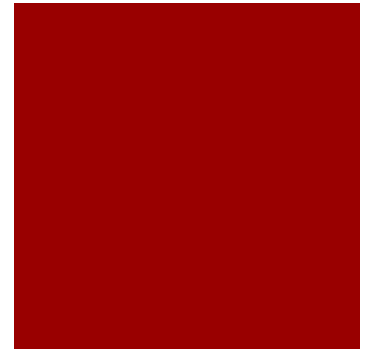
# 3. Neurobiologie

# La dépendance

La dépendance est un problème multidimensionnel

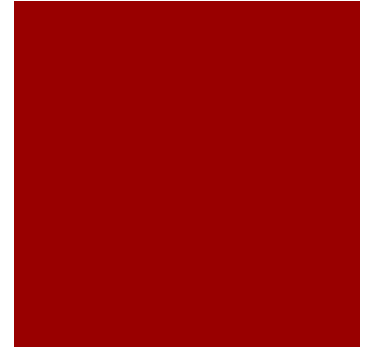


# Neurobiologie de la dépendance



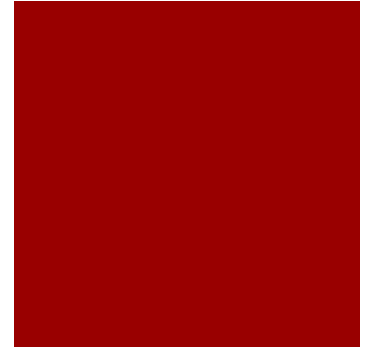
# Neurobiologie de la dépendance

- Système dopaminergique
  - Incapacité de trouver du réconfort dans les situations de stress
  - Recherche de plaisir provoquée par la libération de dopamine
  - La répétition provoque un état d'anticipation et des comportements de recherche caractéristiques de la dépendance



# Neurobiologie de la dépendance

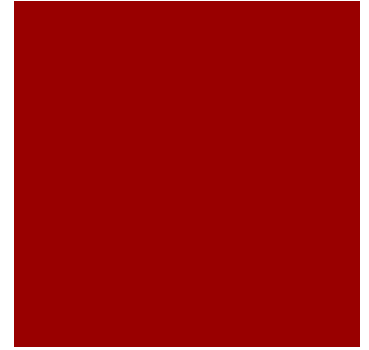
- Drogues et communication neuronales
  - La consommation des opioïdes diminue la synthèse des endorphines
    - Impliqués dans la perception de la douleur, du sommeil, du contrôle de l'humeur et de la libido
  - L'utilisation chronique entraîne des perturbations physiologiques et structurelles persistantes dans le cerveau
  - Neuroadaptation : capacité des neurones de réorganiser leur mécanisme intracellulaires et leurs structures de réponse à divers stimuli



# Neurobiologie de la dépendance

- Les récepteurs opioïdes
  - Les opioïdes se lient aux récepteurs opioïdes naturels; les récepteurs des endorphines

Récepteurs	Effets
<b>mu - <math>\mu</math></b>	Analgésie, euphorie, dépression respiratoire, constriction de la pupille, diminution de la motilité intestinale, sédation
<b>kappa - <math>\kappa</math></b>	Analgésie, dysphorie, diurèse
<b>delta - <math>\delta</math></b>	Analgésie?, dépendance ?

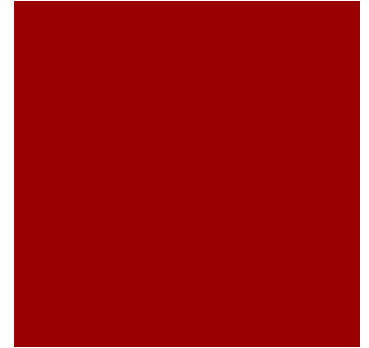


# 4. Pharmacologie

# Pharmacologie

- Listes des opioïdes

- Buprénorphine
- Buprénorphine/naloxone
- Butorphanol
- Codéine
- Fentanyl
- Héroïne
- Hydrocodone
- Hydromorphone
- Méthadone
- Morphine
- Oxycodone
- Oxymorphone
- Pentazocine
- Propoxyphène
- Sufentanil



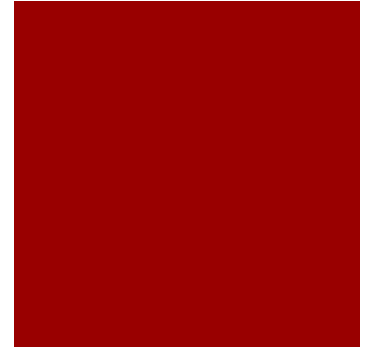
# Pharmacologie analgésique opiacés



Médicament	Voie administration	Début action	Pic action	Temps 1/2 vie	Durée action
Codéine	Orale <b>courte</b> action Orale longue action I/M	30-60 min 30-60 min 30-60 min	1-1,5 h 3-4 h 30-60 min	3 h	4-6 h 12 h 4-6 h
Hydromorphone	Orale <b>courte</b> action (Dilaudid) Orale longue action ( Hydromorphe Contin) I/M	15-30 min 15-30 min 15 min	30-60 min 4-5 h 30-60 min	2,6-4 h	4-5 h 12 h > 5 h
Morphine	Orale <b>courte</b> action comprimé(Statex) Orale longue action 12 h ( M-Eslon) Orale longue action 24 h ( Kadian)	30 min 60 min 60 min	60 min 4-5 h 10 h	1,5-2 h	4-5 h 12 h 24 h
Oxycodone	Orale <b>courte</b> action ( Supeudol) Orale longue action ( Oxycodone)	10-15 min 10-15 min	30-60 min 3 h	2 h-3 h	3-6 h 12 h
Fentanyl	Timbre ( Duragesic)	6-8 h	24 h	17 h	72 h

# Pharmacologie de la méthadone

- Historique de la méthadone
  - Traitement de substitution depuis 1960
- Propriétés pharmacologiques
  - Sous forme de solution (jus);capsule, comprimé
  - Administration d'une seule dose
  - Effets indésirables fréquents
  - Peu ou pas d'euphorie
  - N'est pas contre-indiqué à long terme
  - Agoniste pur qui agit principalement sur les récepteurs  $m\mu$
  - Prévient les symptômes de sevrage



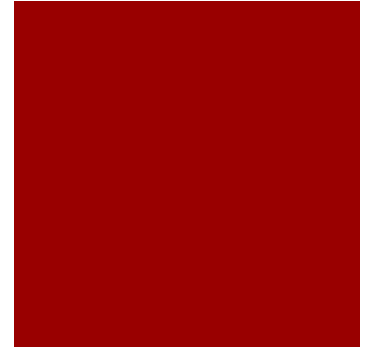
# Pharmacologie de la méthadone

- Biodisponibilité de la méthadone
  - Métabolisée principalement au niveau du foie
  - La demi-vie d'élimination est relativement longue et l'effet chez un patient stabilisé peut durer de **24-36 heures**
  - Activité maximale entre trois (3) et six (6) heures après ingestion

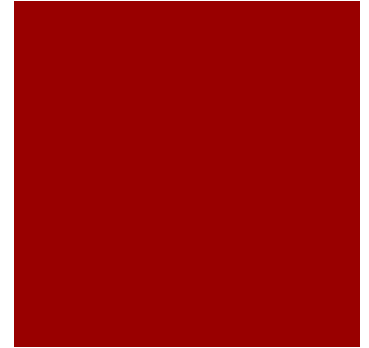


# Pharmacologie de la méthadone

- Variabilité interindividuelle
  - Des variations interindividuelles importantes, entre **5 et 130 heures**
  - Des cytochromes et des isoenzymes sont responsables de variations interindividuelles
  - Individualiser la dose de méthadone pour chaque client
  - Le dosage ne détermine pas l'état de stabilisation d'un patient

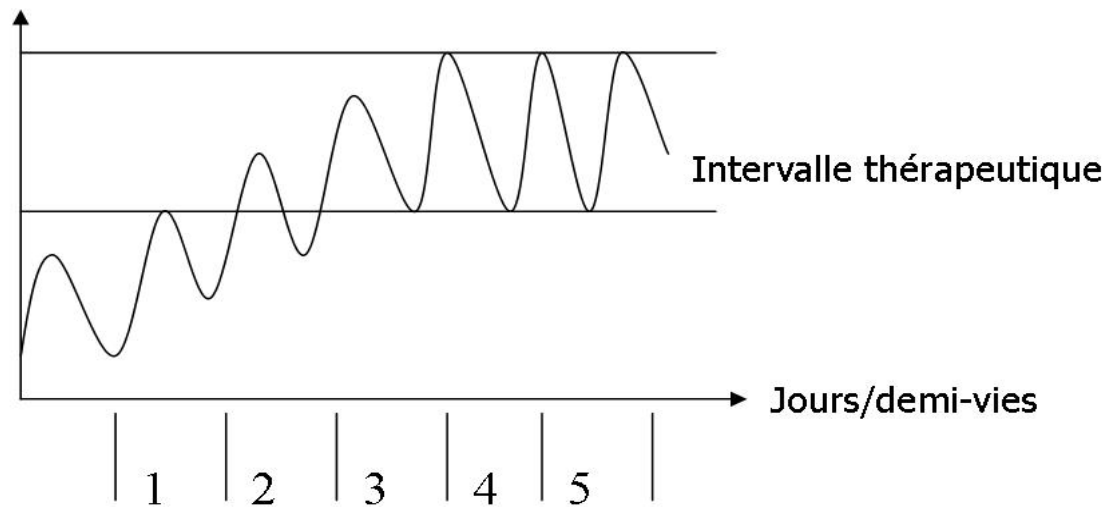


# Pharmacologie de la méthadone



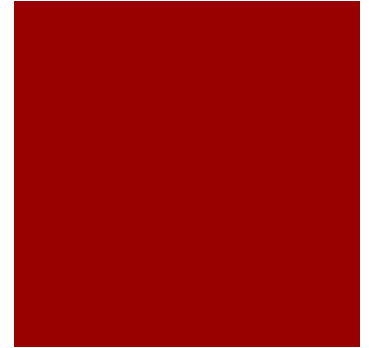
## Stabilité sérique de la méthadone

- Atteinte après cinq jours d'administration continue de méthadone



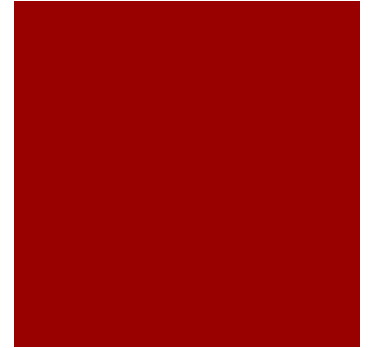
# Pharmacologie de la méthadone

- Effets indésirables associés à la méthadone
  - Apathie
  - Sudation - bouffées de chaleur
  - Œdème, prurit
  - Constipation
  - ↓ libido – dysfonction sexuelle
  - Gain de poids
  - Hypogonadisme : ↓ testostérone plasmatique
  - Aménorrhée, oligoménorrhée
  - Prolongement du QT (arythmie-intéraction Rx)
  - ↑ prolactinémie : gynécomastie, galactorrhée



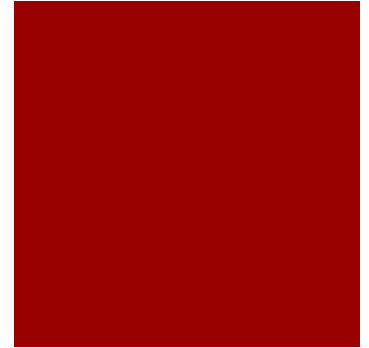
# Initiation du traitement à la méthadone

- Dosage d'attaque : 10 à 40 mg
  - 40 mg si :
    - Usage quotidien dans le dernier mois
    - Deux (2) points d'héroïne et + IV die
    - Ou 4 points et + fumés die
  - 20 mg si abstinent la majeure partie du mois
    - Consommation opiacé par voie oral chaque jour
  - 10 mg si abstinent depuis > 1 mois

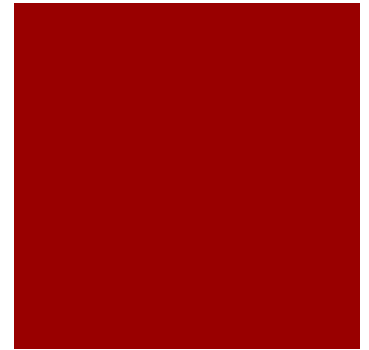


# Initiation du traitement à la méthadone

- Augmentations subséquentes : après au moins cinq (5) jours d'administration continue de la même dose
- Augmenter d'un maximum de 20 mg si :
  - confortable < 12 heures
  - ou usage quasi quotidien d'héroïne
  - ou observation de signes de sevrage
  - et aucun problème de vigilance
- Dosage moyen **80 mg**



# La buprénorphine



SUBOXONE MD

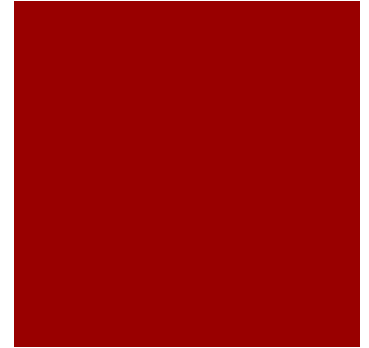


UNE  
ALTERNATIVE  
À LA  
MÉTHADONE

Un cran de plus  
avec vous

# Pharmacologie de la buprénorphine

- Agoniste partiel des récepteurs  $\mu$ - $\mu$ 
  - Stimule partiellement les récepteurs  $\mu$  des opioïdes, produisant ainsi les effets typiques des opioïdes
  - N'est pas un agoniste complet des récepteurs  $\mu$  des opioïdes comme l'héroïne ou la méthadone
  - Possède une faible activité intrinsèque, c.-à-d. qu'il produit des effets opioïdes émoussés :
    - Euphorie, sédation, analgésie, dépression respiratoire, hypotension, nausées, constipation et constriction des pupilles moins marquées

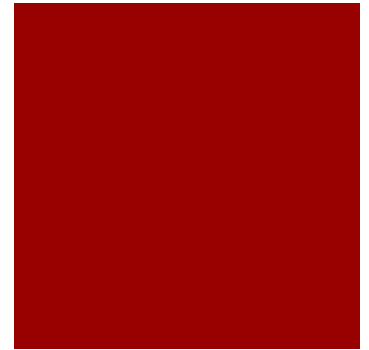


# Pharmacologie de la buprénorphine

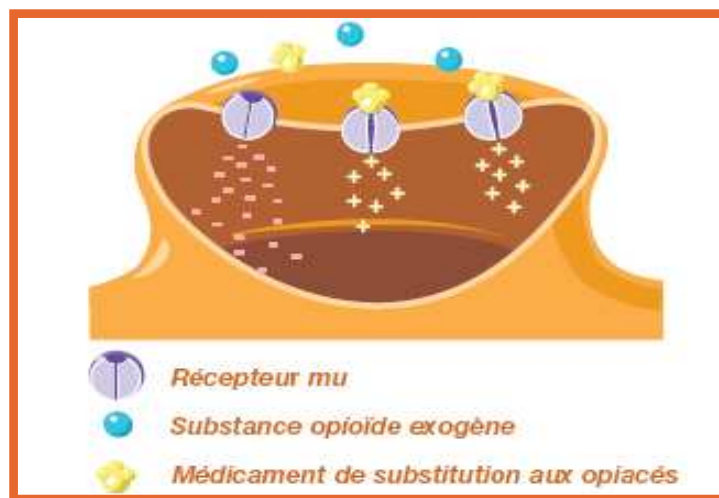
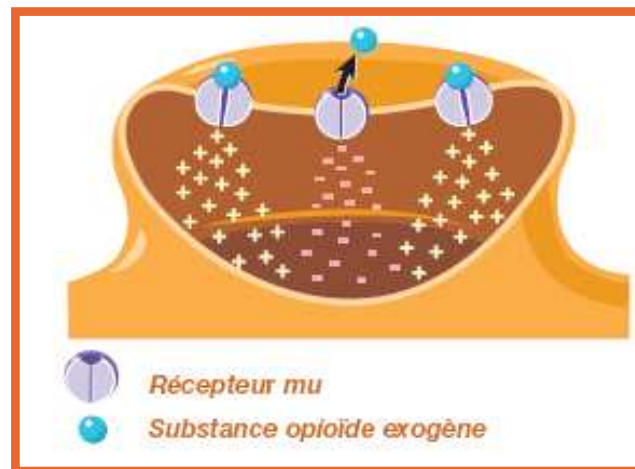
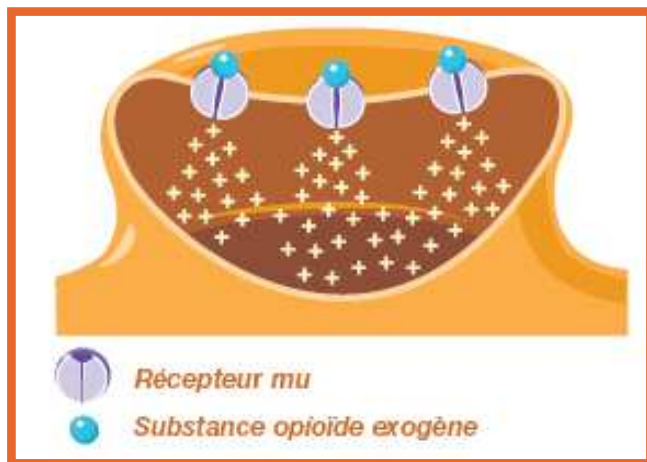
- Fortes affinité pour les récepteurs  $\mu$ 
  - Présente une plus forte liaison aux récepteurs  $\mu$  des opioïdes.
    - Ex : morphine<sup>®</sup>, méthadone, héroïne, oxycodone<sup>®</sup>
  - Empêches les autres opioïdes de se lier au récepteurs  $\mu$  des opioïdes
  - Déloge des récepteurs  $\mu$  les autres opioïdes ayant une plus faible affinité pour ces récepteurs :
    - Peut provoquer un syndrome de sevrage
    - Les effets de type opioïdes des agonistes complets sont remplacés par les effets moins marqués des agonistes partiels

# Pharmacologie de la buprénorphine

Déloge les autres opioïdes ayant une plus faible affinité

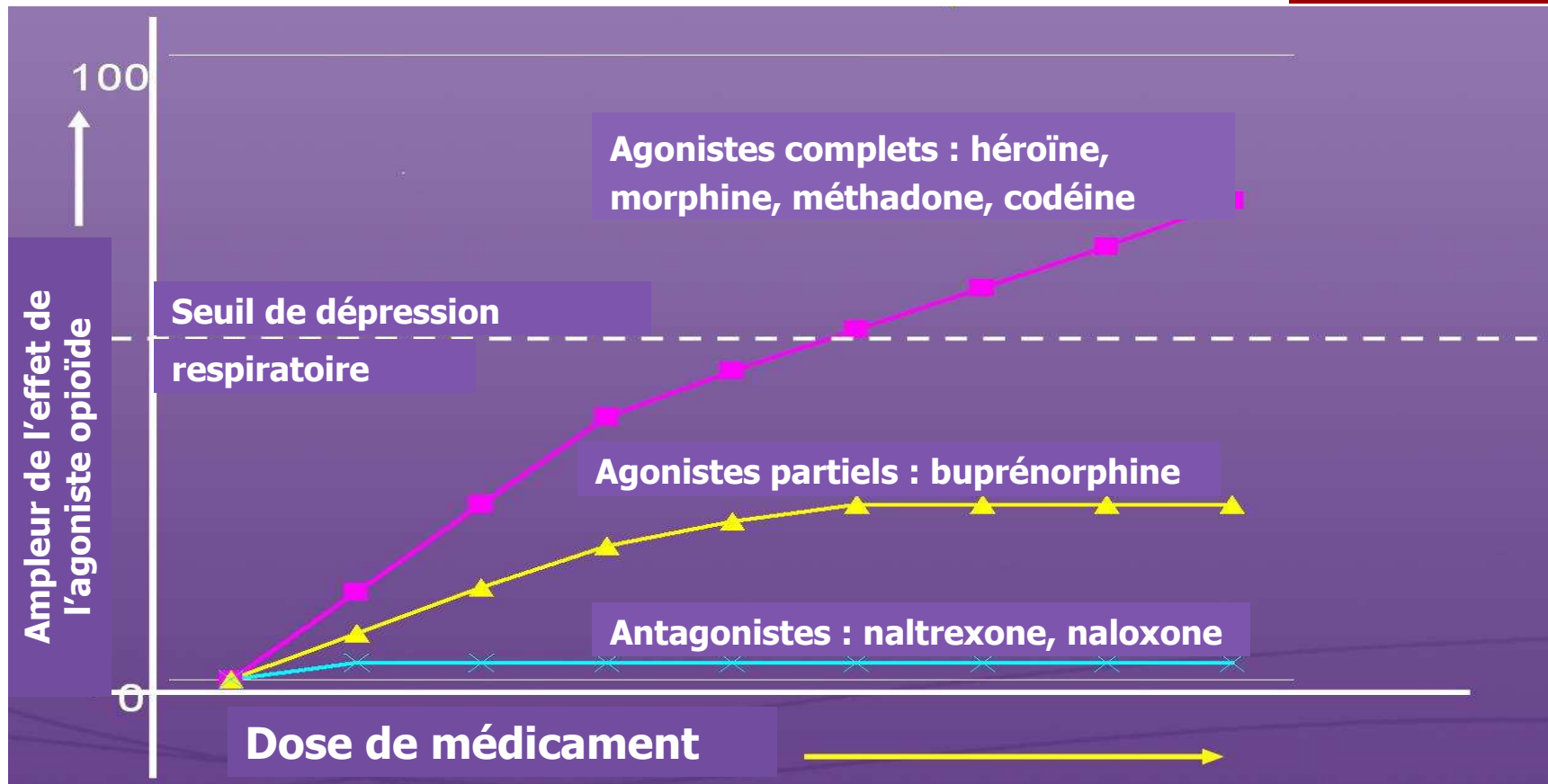


# Pharmacologie de la buprénorphine



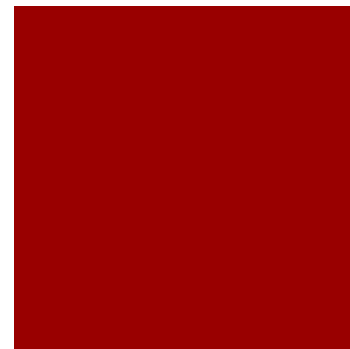
# Pharmacologie de la buprénorphine

- Effet de plafonnement de la buprénorphine



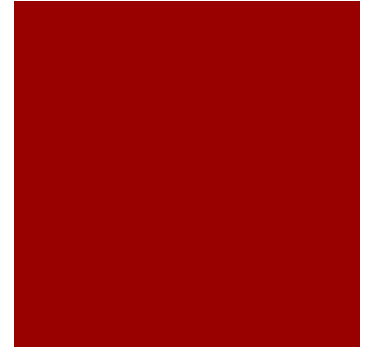
# Pharmacologie de la buprénorphine

- Médicament d'exception depuis juin 2008
  - Code SN114 et SN115
- Pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes:
  - Lors d'un échec, d'une intolérance ou d'une contre-indication à la méthadone
  - Lorsqu'un programme de maintien à la méthadone n'est pas disponible ou accessible



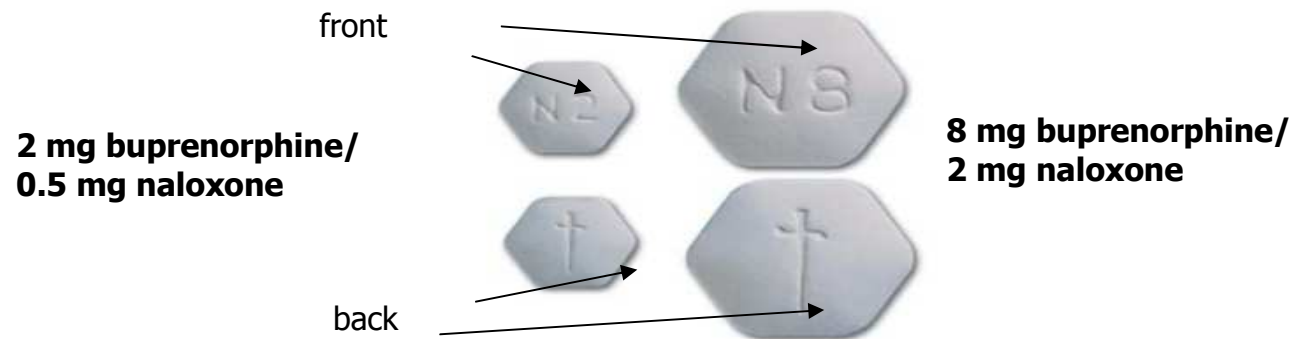
# Pharmacologie de la buprénorphine

- Comprimés sublinguaux (Suboxone<sup>MD</sup> )
  - Faible biodisponibilité orale mais bonne biodisponibilité sublinguale
- Concentrations offertes :
  - Ratio buprénorphine/naloxone\*: 4/1
  - 2 mg/.5mg
  - 8 mg/2mg
- Dose quotidienne habituelle : 4 à 16 mg
- Dose maximale : 32 mg/jour



# Pharmacologie de la buprénorphine

- Présentation
- Saveur de citron-lime

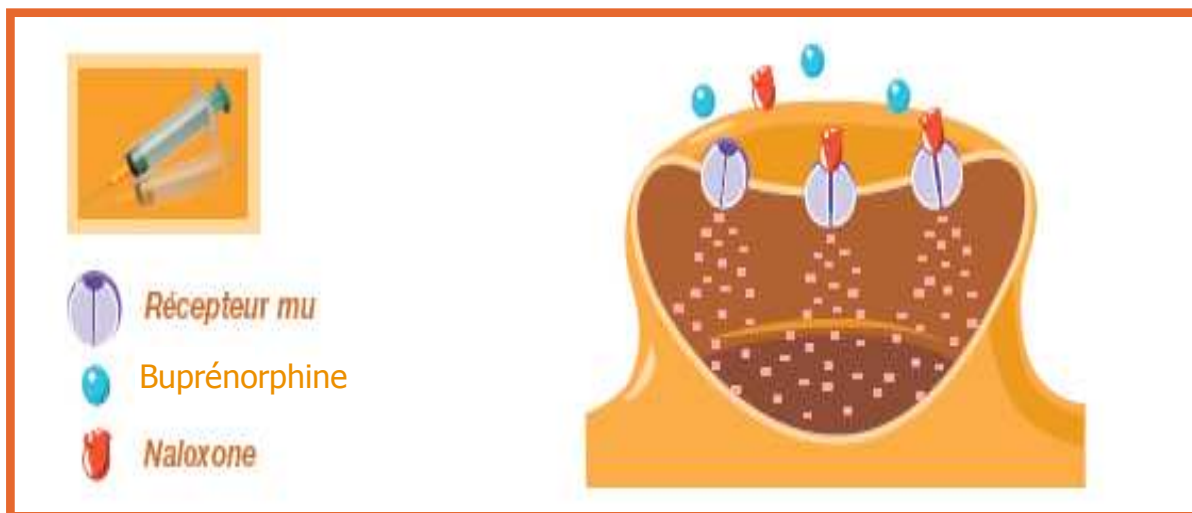


 Schering-Plough

# Pharmacologie de la buprénorphine

## ■ Rôle de la naloxone

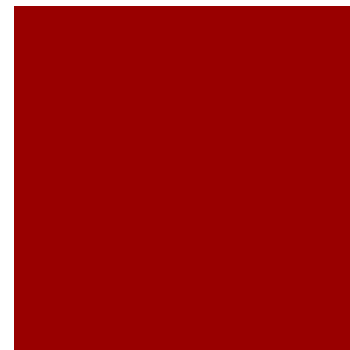
- Limiter le détournement et l'utilisation inappropriée de la buprénorphine
- En injection IV : distribuée rapidement (demi-vie de distribution de 4 minutes environ)
- Elle passe très facilement la barrière hémato-méningée et se fixe avant la buprénorphine. Ceci induit un syndrome de manque.



# Pharmacologie de la buprénorphine

- Durée d'action
  - Début d'action rapide : 30 à 60 minutes
  - Effets maximaux : 1 à 4 heures
- Pic de concentration plasmatique en 90 minutes
- La durée d'action est proportionnelle à la dose
  - 2 à 4 mg : 4 à 12 heures
  - 4 à 24 mg : ~24 heures
  - > 24 mg : 2 à 3 jours
- Demi-vie d'élimination : ~24 à 36 heures
- État d'équilibre atteint après 3 à 7 jours

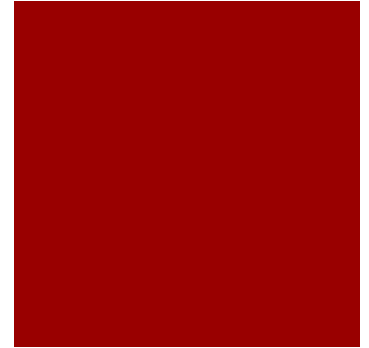
# Pharmacologie de la buprénorphine



- Contre indication
  - Hypersensibilité à la buprénorphine, à la naloxone, ou à l'un des excipients
  - Insuffisance hépatique sévère
  - Grossesse, allaitement
    - Naloxone possède des propriétés tératogènes
    - Demande d'utilisation de buprénorphine seule (Subutex<sup>MC</sup>) au programme d'accès spécial
    - La méthadone est le traitement recommandé pour les nouvelles patientes enceintes qui désirent commencer un traitement de substitution

# Effets indésirables de la buprénorphine

- Similaires à ceux des autres opioïdes
  - Effets indésirables spécifiques :
    - Céphalée
      - Fréquentes pendant la première semaine
      - 20 à 30 % des participants aux essais cliniques
  - Rares cas d'hépatite toxique habituellement liée à une hépatopathie préexistante

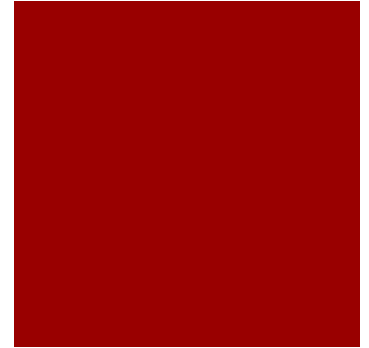


# Effets indésirables

## Effets indésirables fréquents des opioïdes

Appareil CV	Vasodilatation
Urinaire	Difficulté à initier la miction ad rétention
Appareil digestif	Constipation, diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements
SNC	Insomnie, étourdissements, sédation, léthargie
Peau et phanères	Transpiration excessive, prurit
Endocrinien (prise chronique)	Diminution libido, aménorrhée, dysfonction érectile, hypoandrogénisme

# Comparaison de la buprénorphine et de la méthadone



	<b>Méthadone</b>	<b>Buprénorphine</b>
Bloque l'effet des opioïdes	++ À doses élevées	+++ À faibles doses
Mode d'action	Agoniste complet des récepteurs $\mu$	Agoniste partiel des récepteurs $\mu$
Effets indésirables	Semblables à ceux des opioïdes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sédation moins marquée</li><li>• Syndrome de sevrage provoqué</li><li>• Moins de risque de surdosage</li></ul>
À l'arrêt du traitement	Sevrage marqué et prolongé	Sevrage moins marqué

# Comparaison de la buprénorphine et de la méthadone

	<b>Méthadone</b>	<b>Buprénorphine</b>
Début d'action	30 à 60 minutes	30 à 60 minutes
Effet maximal	3 à 6 heures	1 à 4 heures
Durée d'action	16 à 30 heures	Jusqu'à 2 à 3 jours à des doses élevées
Augmentation de la dose	Se fait sur une longue période	Plus rapidement pour obtenir le plein effet
Voie d'administration	Orale	Sublinguale
Métabolisme	Peut être affecté en cas d'insuffisance hépatique	Moins affecté par fonction hépatique

# Comparaison de la buprénorphine et de la méthadone

## Lignes directrices

En général :

4 mg de (Suboxone<sup>MD</sup>) correspond à 20 mg de méthadone

8 mg de (Suboxone<sup>MD</sup>) correspond à 40 mg de méthadone

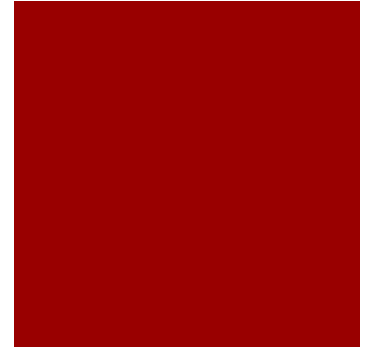
# Sevrage provoqué

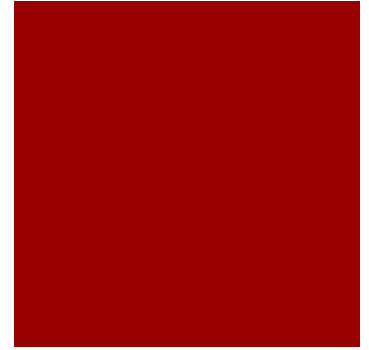
- La buprénorphine peut provoquer un syndrome de sevrage
  - La buprénorphine (forte affinité) déloge l'héroïne, la méthadone et les autres opioïdes des récepteurs  $\mu$  des opioïdes
  - Plus susceptible de survenir lorsque la première dose de buprénorphine est administrée au patient encore sous l'effet d'un autre opioïde
  - Aggravation des symptômes de sevrage qui atteignent leurs paroxysme de 90 minutes à trois heures après la première dose



# Sevrage provoqué

- Syndrome de sevrage (suite)
- Les symptômes courants sont la transpiration excessive, les crampes abdominales, la diarrhée, les nausées, l'état de manque et l'anxiété
- L'infirmière doit être en mesure de faire la distinction clinique entre les symptômes de sevrage et un sevrage provoqué
- Ne sont pas soulagés par une dose plus élevée d'opioïde



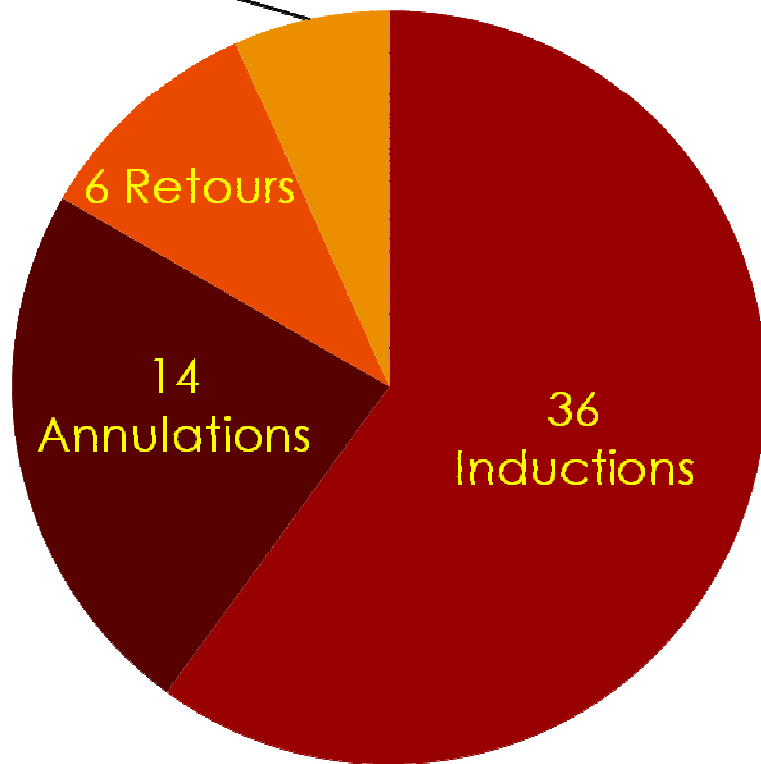


# 5. Expériences cliniques

# Expérience clinique Cran

## Induction avec Suboxone<sup>MD</sup>

5 sans  
méthadone

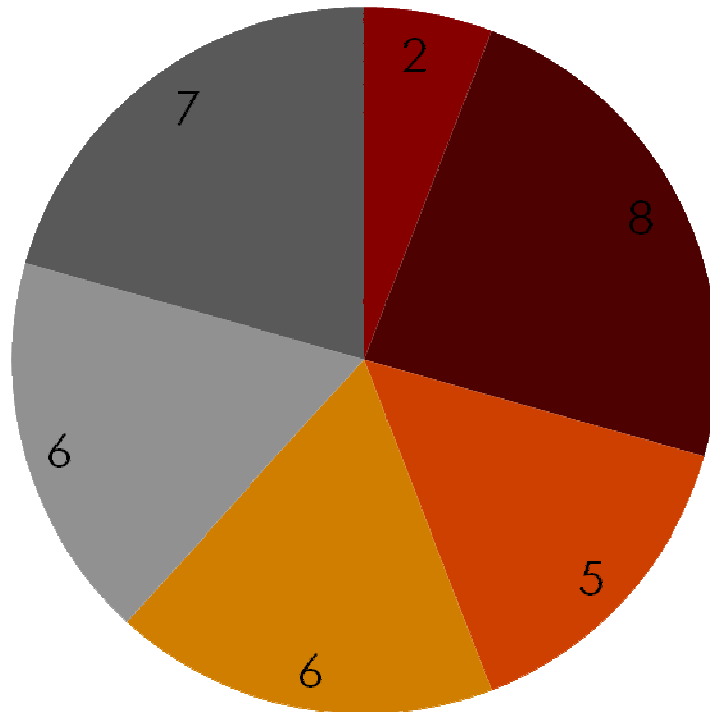


- Induction méthadone-Suboxone complétée
- Annulation de l'induction par le patient
- Retour à la méthadone après induction suboxone
- Induction sans méthadone

# Expérience clinique Cran



## PROFIL CLIENTÈLE TRANSFERT MÉTHADONE-SUBOXONE<sup>MD</sup>

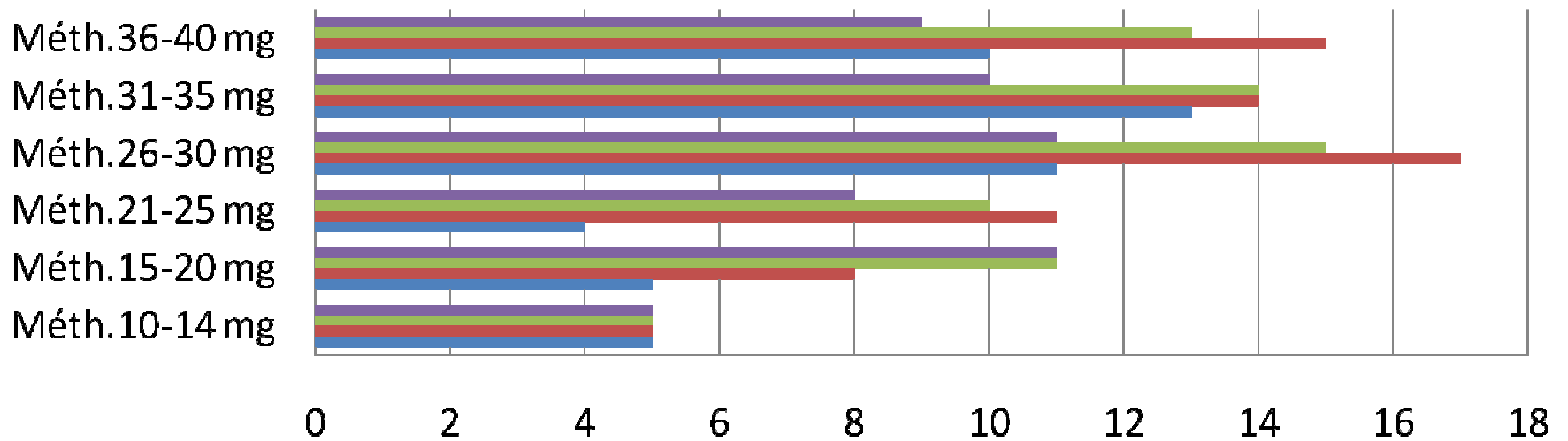


- Nombres de patient:  
Méthadone entre 10-14 mg
- Nombres de patient:  
Méthadone entre 15-20 mg
- Nombres de patient:  
Méthadone entre 21-25 mg
- Nombres de patient:  
Méthadone entre 26-30 mg
- Nombres de patient:  
Méthadone entre 31-35 mg
- Nombres de patient:  
Méthadone entre 36-40 mg

# Expérience clinique Cran



## Transfert de la Méthadone vers Suboxone<sup>MD</sup>



	Méth.10-14 mg	Méth.15-20 mg	Méth.21-25 mg	Méth.26-30 mg	Méth.31-35 mg	Méth.36-40 mg
<b>Jour 1</b>	5 mg Suboxone	11 mg Suboxone	8 mg Suboxone	11 mg Suboxone	10 mg Suboxone	9 mg Suboxone
<b>Jour 2</b>	5 mg Suboxone	11 mg Suboxone	10 mg Suboxone	15 mg Suboxone	14 mg Suboxone	13 mg Suboxone
<b>3 mois</b>	5 mg Suboxone	8 mg Suboxone	11 mg Suboxone	17 mg Suboxone	14 mg Suboxone	15 mg Suboxone
<b>6 mois</b>	5 mg Suboxone	5 mg Suboxone	4 mg Suboxone	11 mg Suboxone	13 mg Suboxone	10 mg Suboxone

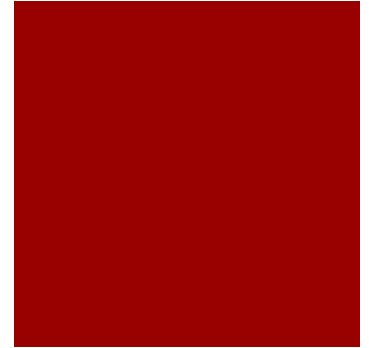
# Constats cliniques buprénorphine

- Constats cliniques
  - De façon générale, les patients sont satisfaits du passage de la méthadone à Suboxone<sup>MD</sup>
  - Le comprimé de Suboxone<sup>MD</sup> à un impact sur la notion de stigmatisation : normalisation
  - Le désir de diminuer la dose de Suboxone<sup>MD</sup> est majoritairement exprimé après l'induction
  - Favoriser la présence psychosociale lors de la première journée d'induction



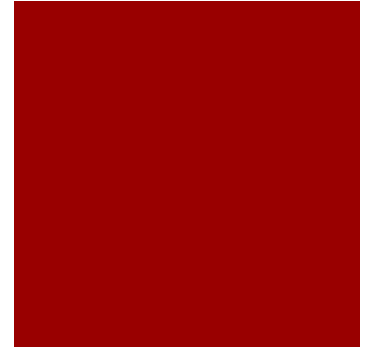
# Constats cliniques buprénorphine

- Plusieurs patients ont changé d'avis :
  - Appréhension des conditions d'induction à Suboxone<sup>MD</sup>
  - Conditions psychosociale et organisationnelle de la personne inadéquate
- Les patients entreprennent la baisse de la médication par eux-mêmes
- La difficulté liée au sommeil est le symptôme qui persiste le plus, contrairement aux céphalées et à la fébrilité des premiers jours
- Les symptômes de sevrage sont une notion plutôt subjective . Définir dans quelles conditions les patients doivent se présenter lors de l'induction. Employer la bonne terminologie.



# Constats cliniques buprénorphine

- Perte de repère avec Suboxone<sup>MD</sup>
  - Il n'y a plus cet effet de « **chaleur** » caractéristique de la méthadone
  - Ils ont l'impression de ne plus rien prendre
  - Plusieurs expriment avoir les idées plus claires, être plus émotif et ressentir d'avantage l'anxiété
- Les « **cravings** » sont aussi plus présents lors des premiers jours et quand le dosage est < de 2 mg
- Les patients ne finalisent pas leur traitement plus rapidement avec Suboxone<sup>MD</sup>



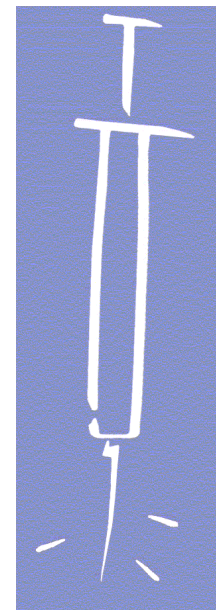
# naomi

NORTH AMERICAN OPIATE MEDICATION INITIATIVE

## Traitement de substitution par injection d'opiacé

**Cran**  
Centre de recherche  
et d'aide pour narcomanes

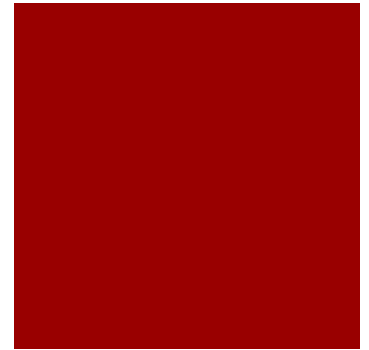
  
**CHUM**



# Contexte



- On estime à quelques 5 000-6 000 le nombre d'usagers d'héroïne dans la grande région de Montréal (16 000 à Vancouver, 60-90 000 au Canada)
- L'injection est le mode d'administration privilégié
- ≈ 25-30 % en traitement de substitution à Montréal



# Justification



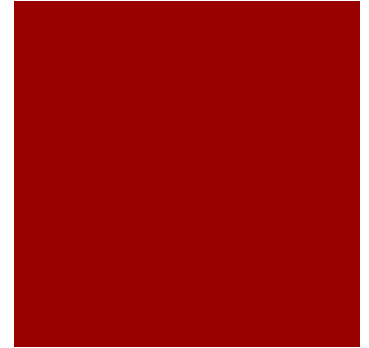
- Études européennes  
(Dès 1994 : Suisse, Pays-Bas, Allemagne, complétées  
Espagne, Grande-Bretagne, en cours)

Dans le groupe recevant de l'héroïne pharmaceutique injectable :

- Rétention + élevée
- Diminution de la consommation de drogues illicites et de la criminalité
- Rapport coûts-bénéfices avantageux
- Pas de méfait pour la communauté

# Rétention

**naomi**  
NORTH AMERICAN OPIATE MEDICATION INITIATIVE



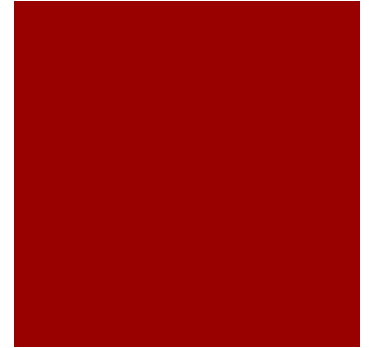
	Retenus	Non-retenus	Total	%
Méthadone	23	27	50	46%
Injection	51*	9	60	85%

\* Inclus des transferts volontaires en cours de traitement vers la méthadone

# Service clinique



- Jusqu'à trois (3) injections par jour
- Auto-injection
  - Supervisée pour contrôle de la substance
  - Supportée par l'aide et l'enseignement d'une bonne technique d'injection
- Examen pré/post injection
  - Possibilité de retarder ou annuler une injection si présence de contre-indication
  - Aucun patient ne peut sortir de la clinique si trop intoxiqué. Période minimale de 30 min. avant de pouvoir quitter la clinique post-injection



# Processus d'induction

**naomi**  
NORTH AMERICAN OPIATE MEDICATION INITIATIVE



	Session 1	Session 2	Session 3
<b>Jour # 1</b>	15mg (15 min) Si toléré + 30mg = 45mg	45mg (30 min) Si toléré + 30mg = 75mg	75mg (30min) Si toléré + 30mg = 105mg
<b>Jour # 2</b>	40% dose total jour 1 (30min)+ 30mg = 120mg	120mg (30 min) Si toléré + 30mg = 150mg	150mg (30 min) Si toléré + 30mg = 180mg
<b>Jour # 3</b> (dose max permise 180mg)	Dose maximale atteinte au jour 2 Prochaines augmentations aux semaines suite à rencontre avec MD et consultation de l'équipe		

Merci  
de votre présence!

Questions?