

Direcció General de Drogodependències i SIDA
Generalitat de Catalunya

**ÉTUDE COMPARATIVE DE L' EFFICACITÉ DES
PRÉSENTATIONS ORALES DE CLORHIDRATE
DE DIACETILMORPHINE, DU SULFAT DE
MORPHINE ET DU CLORHIDRATE DE
MÉTHADONE, POUR LE TRAITEMENT DES
PATIENTS DÉPENDENTS DE L' HÉROÏNE QUI
ONT RATÉ DANS LES PROGRAMMES
D'ENTRETIEN AVEC MÉTHADONE**

Hospital Universitari Vall d' Hebron
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Hospital Mútua de Terrassa

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

LE PROJET CATALAN

Justification :

- Haute fréquence d' échec ou difficulté dans la poursuite par les patients des programmes de substitution avec méthadone.
- Avec méthadone, inductions trop lentes, métabolisme erratique, excessives interactions médicamenteuses, interférence avec les rythmes circadiens.

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

LE PROJET CATALAN

Justification:

- L' héroïne, dans ses multiples présentations illégales, est l' opioïde plus cherché. **Hypothèse de l' automédication.**
- La Morphine ou la méthadone parenteral n' ont pas obtenue, dans le projet suisse, les résultats attendus chez les patients qui ont raté dans le programme de substitution avec méthadone.

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

LE PROJET CATALAN

Justification:

- IL existe d' importantes différences pharmacodynamiques et pharmacocinétiques entre les mécanismes d' action de l' héroïne et la méthadone.
- La voie orale est la façon habituelle d' administration de la plupart de médicaments.

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

Effectivité de l' héroïne orale :

- Les suisses, PROVE, ont étudié diverses voies d' administration de l' héroïne :

- Intraveineuse
- Fumée
- Inhalée
- Orale
- Suppositoires
- Transdermique

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

Effectivité de l' héroïne orale :

- Des effets aux 30 minutes
- Discrète euphorie
- Le patient se trouve confortable pendant la durée des effets de la médication

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

Avantages de la voie orale :

- Permet d' étudier l' utilité de l' héroïne administrée comme les autres opioïdes utilisés dans le programme de substitution, c' est à dire, par voie orale.
- Permet d' avancer pour transformer l' héroïne en un médicament.
- Plus acceptée socialement.

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

Presentation orale :

- Clorhydrate 3 heures de durée
- Depot 12 heures de durée

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

LA PATHOLOGIE EN ÉTUDE

La dépendance des opioïdes par voie intraveineuse ou pulmonaire, selon la classification DSM-IV chez les patients qui aient raté, comme minimum, dans **un programme de substitution avec méthadone** en monodose correctement indiquées et suivis pendant une période minimum de 1 mois, avec une dose égal ou supérieur à 60 mg de méthadone orale chaque jour.

Consomation active de l' héroïne illegale.

PROGRAMME HÉROÏNE ORAL

LES PRINCIPALES VARIABLES

- Retention dans l'étude.
- Stabilisation de la dose.
- Comfort des patients.
- Identification de la substance prescrite.

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

- Épreuve clinique en phase II
- **Design:** Étude contrôlée, double aveugle, en parallèle, de 3 groupes expérimentales aléatorisées.

- **Dose flexible**
 - Patient
 - Médecin

PROGRAMME HÉROÏNE ORAL

L'OBTENTION DE LA DIACETILMORPHINE

Pays: SUISSE

- **Demande d'héroïne retard**
 - **Produit pas élaboré pour le marketing**
 - **Demande d'héroïne I R**
 - *Produit en recherche*

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

ENTRETIEN DE LA DOSE

Unités standard (US), unités doubles (UD) et unités quadruples (UQ) en contreposition à la notion de mg/jour

	Couleur compr.	Méthadone	Héroïne	Morphine
U. Standard	Verte	5	50	15
U. Doubles	Jaune	10	100	30
U. Quadruples.	Rouge	20	200	60

PROGRAMMA D' HÉROÏNE ORAL

TRAITEMENT EN RÉGIME HÔPITALIER

- Phase d' Induction: jours 1 - 3
- Phase Stabilisation: jours 4 - 10
- La moitié de la dose à 08:30 heures, l' autre moitié à 20:30 heures
- Possibilité de doses supplémentaires selon critère clinique et de la confortabilité exprimé par le patient

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

PARAMÈTRES EFFICACITÉ - I -

n = 15

		Héroïne	Morphine	Méthadone
N	N finale	13	10	14
	Retention (5)	86,70 %	66,70 %	93,30 %
Dose	en US	7 ± 3.9	7.2 ± 3.1	8 ± 3.6
	en mg	350 ± 193	108 ± 46.2	40 ± 17.9

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

CONCLUSIONS I

- **Retention dans la recherche: satisfaisant à l' exception de la morphine.**
- **Stabilisation de la dose: elle se stabilise en 3 jours.**
- **Comfort des patients: excellente.**
- **Identification substance: le design aveugle s'est maintenu.**

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

CONCLUSIONS II

**Il est possible de faire de la
recherche double aveugle avec
la diacetylmorphine orale .**

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

Difficultés pour l' inclusion des patients (1)

1. Épreuve clinique peu attractive pour les patients
2. Les critères de selection sont très stricts
3. Raisons executives

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

Difficultés pour l' inclusion des patients (II)

Épreuve clinique peu attractive pour les patients :

- **Héroïne ou morphine ou méthadone par voie orale.**
- **Desintoxication et pas entretien**

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

Difficultés pour l' inclusion des patients (III)

- Les patients qui sont admis dans un centre hospitalier pendant 10 jours.
- Pour finir l'épreuve clinique le patient décide si il veut entrer dans un PEM ou réaliser une desintoxication avec méthadone.

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

Difficultés pour l' inclusion des patients (IV)

Les critères de selection sont très stricts

- Patients avec une dépendance à l'héroïne qui aient raté dans un PEM.
- Urinoanalyses + à héroïne et – à méthadone.
- Exclusion des patients avec:

Direcció General de Drogodependències i SIDA
Generalitat de Catalunya

**ÉTUDE COMPARATIVE DE L' EFFICACITÉ DES
PRÉSENTATIONS ORALES DE CLORHIDRATE
DE DIACETILMORPHINE, DU SULFAT DE
MORPHINE ET DU CLORHIDRATE DE
MÉTHADONE, POUR LE TRAITEMENT DES
PATIENTS DÉPENDENTS DE L' HÉROÏNE QUI
ONT RATÉ DANS LES PROGRAMMES
D'ENTRETIEN AVEC MÉTHADONE**

Hospital Universitari Vall d' Hebron
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Hospital Mútua de Terrassa

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

OBJECTIFS SECONDAIRES

- Établir les doses quotidiennes de diacétilmorphine orale nécessaire pour mener un programme d' entretien avec cet opioïde.
- Établir les doses quotidiennes de morphine orale nécessaires pour mener un programme d' entretien avec cet opioïde.
- Établir les doses quotidiennes de méthadone en doses fractionnées nécessaires pour mener un programme d' entretien.

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

OBJECTIFS SECONDAIRES

- Établir l'équivalence de doses entre diacétilmorphine orale et méthadone orale dans un programme d'entretien.
- Établir l'équivalence de doses entre morphine orale et méthadone orale dans un programme d'entretien.

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

OBJECTIFS SECONDAIRES

- Comparer les doses totales quotidiennes de méthadone orale, quand elle est administré en monodoses ou en doses fractionnées.
- Comparer les schémas d' incrémentation de doses de méthadone orale, diacéilmorphine orale ou morphine orale, au long de l' épreuve.
- Comparer la présence de psychopathologie concomitante entre les quatre traitements.

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

OBJECTIFS SECONDAIRES

- Comparer les consommations pendant la recherche des substances psychoactives ne pas opioïdes.
- Comparer la présence d' autres conduites de risque pendant la recherche.

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

CRITÈRES D' INCLUSION - I -

- **Dépendance de l' héroïne par voie pulmonaire ou intraveineuse avec dépendance physiologique, selon les critères DSM - IV, actuellement.**
- **Âge supérieur ou égal aux 18 ans et inférieur aux 45 ans.**
- **Indication thérapeutique du Traitement d' Entretien avec Opioïdes, actuellement.**

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

CRITÈRES D' INCLUSION - II -

- **Avoir raté dans un PEM minimum. Nous parlons d'échec quand il a eu un abandon d'un PEM et le patient a continué à consommer héroïne. Chaque un des deux PEM doivent être suivi pendant un periode minimum d'un mois, avec une dose égal ou supérieur à 60 mg/jour de méthadone orale.**
- **Un minimum d'un urinoanalyses positif à opioïdes, en excluant méthadone, dans la semaine antérieur à la phase d' induction.**

PROGRAMMA D' HÉROÏNE ORAL

CRITÈRES D' INCLUSION - III -

- La capacité suffisamment vérifié pour accorder et signer le consentement.
- Emplacement de la résidence compatible avec l'assistance quotidienne au centre de dispensation.
- Chez les femmes, l'acceptation de prendre mesures contraceptives efficaces pendant le période de l'épreuve clinique.

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

CRITÈRES D' EXCLUSION - I -

- La grossesse et l' allaitement.
- Concentrations de transaminases au sérum 5 fois supérieur au valeur normal.
- Diagnostic de troubles physiques graves, comme diabète instable, tuberculose active, HIV (pueden ser incluidos pacientes portadores de anticuerpos del VIH sin manifestaciones clínicas), insuffisance hépatique, cardiaque ou rénale.

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

CRITÈRES D' EXCLUSION - II -

- Diagnostic au moment actuel, selon critères DSM-IV, des troubles suivants: dépendance active de l' alcool ou d' hypnotiques et sédatifs, trouble dépressif, trouble bipolaire et schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques.
- Urinoanalyses positif à méthadone au début de la phase préalable d' induction du traitement ou poursuite d'un programme d' entretien avec méthadone pendant les 30 jours préalables.

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

CRITÈRES D' EXCLUSION - III -

- **Prévision de la probable présentation d' événements qui puisse empêcher la participation du patient à l'épreuve (par exemple, l' accomplissement d' une condamnation).**
- **Participation actuelle dans une autre recherche.**

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

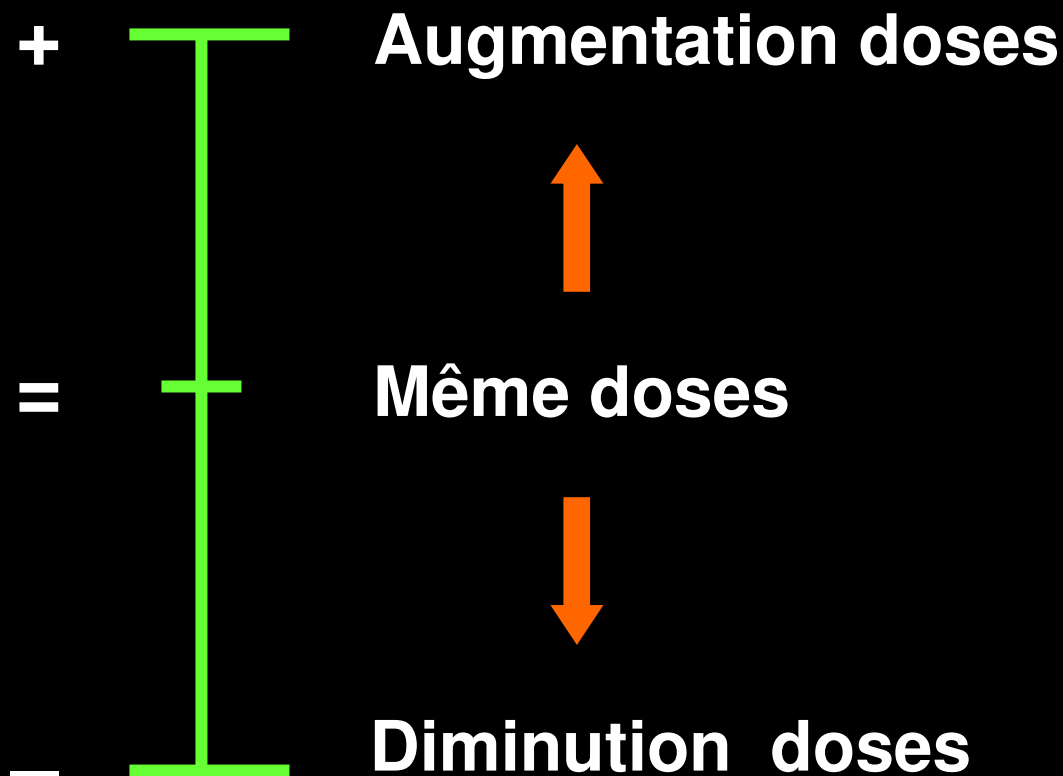
CRITÈRES D' EXCLUSION - IV -

- Traitement actuel, ou prévision de le commencer pendant l'étude avec quelqu'un des drogues suivantes avec la capacité de modifier l'effectivité de la méthadone:

- Carbamazepine
- Fenobarbital
- Rifabutine
- Eritromicine
- Fluconazol
- Cimetidine
- Antidépresseurs: IMAOS, Tricycliques, fluoxetina, fluvoxamina et paroxetina.
- Antirétroviraux inhibiteurs des proteases: ritonavir et d' autres.
- Chlorure d' ammonium
- Fenitoine
- Rifampicine
- Ketoconazol
- Nevirapine

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

ÉCHELLE ANALOGIQUE POUR CALCULER DES CHANGEMENTS DE DOSES



PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

PROFIL PATIENTS

n = 15

		Héroïne	Morphine	Méthadone
Genre	Hommes	100,00 %	73,30 %	80,00 %
	Femmes	0 %	26,70 %	20,00 %
Études	Diplôme scolaire	53,30 %	73,30 %	73,40 %
Travail	Chômeur	60,00 %	60,00 %	40,00 %

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

PROFIL PATIENTS

n = 15

		Héroïne	Morphine	Méthadone
Voie	Intraveineuse	71,00 %	69,20 %	73,30 %
	Intrapulmonaire	14,30 %	30,80 %	20,00 %
	Intranasale	14,30 %	0 %	6,70 %
PEM	Num. PEM	1.9 ± 1.2	1.4 ± 0.8	1.3 ± 0.8
	% PEM = 1	53,30 %	73,30 %	86,70 %
Autres	Dep. Nicotine	85,70 %	78,60 %	92,30 %
	V.I.H.	0 %	26,70 %	20,00 %
	H.C.V	66,70 %	80,00 %	80,00 %

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

PARAMÈTRES D' EFFICACITÉ - II -

n = 15

	Héroïne	Morphine	Méthadone
Syndrôme d' abstinence			
OOWS Basal	4.07 ± 2.69	5.14 ± 3.21	5.47 ± 3.80
Δ ¹ OOWS	-3.1 ± 2.5	-3.6 ± 2.9	-4.5 ± 4.6
SOWS Basal	19.00 ± 11.39	25.14 ± 12.49	23.13 ± 14.99
Δ SOWS	-14.8 ± 13.5	-11.1 ± 10.5	19.9 ± 16.0
Craving (EVA)			
Craving basal	4.14 ± 3.86	5.34 ± 3.93	5.56 ± 3.70
Δ Craving	-2.3 ± 4.6	-3.1 ± 3.4	-4.8 ± 4.4

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

PARAMÈTRES D' EFFICACITÉ - III -

n = 15

	Héroïne	Morphine	Méthadone
Symptômes dépressifs			
BDI Basal	16.71 ± 6.06	20.29 ± 7.49	19.47 ± 12.91
Δ BDI	-8.43 ± 6.90	-6.43 ± 8.34	-9.47 ± 7.32
% Δ BDI ≥ 50%	66,70 %	46,70 %	86,70 %
Symptômes anxiété			
STAI basal	30.07 ± 9.21	36.43 ± 7.68	34.93 ± 9.32
ΔSTAI	-10.00 ± 10.38	-12.50 ± 11.13	-13.57 ± 7.29
% Δ BDI ≥ 30%	53,30 %	46,70 %	66,70 %

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

EXCLUSION

- **Prise de méthadone illégale**
- **Comorbidité:**
 - **Dépendance d' alcohol**
 - **BZP**

PROGRAMME D' HÉROÏNE ORAL

EXCLUSION

- **Problèmes médicaux (hypertransaminasémie)**
- **Problèmes juridiques**
- **Âge**
- **HIV**
- **Traitement avec antirétroviraux IP.**

Direcció General de Drogodependències i SIDA
Generalitat de Catalunya

**ÉTUDE COMPARATIVE DE L' EFFICACITÉ DES
PRÉSENTATIONS ORALES DE CLORHIDRATE
DE DIACETILMORPHINE, DU SULFAT DE
MORPHINE ET DU CLORHIDRATE DE
MÉTHADONE, POUR LE TRAITEMENT CHEZ LES
PATIENTS DÉPENDENTS DE L' HÉROÏNE QUI
ONT RATÉ DANS DE PROGRAMMES
D'ENTRETIEN AVEC MÉTHADONE**

Hospital Universitari Vall d' Hebron
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Hospital Mútua de Terrassa