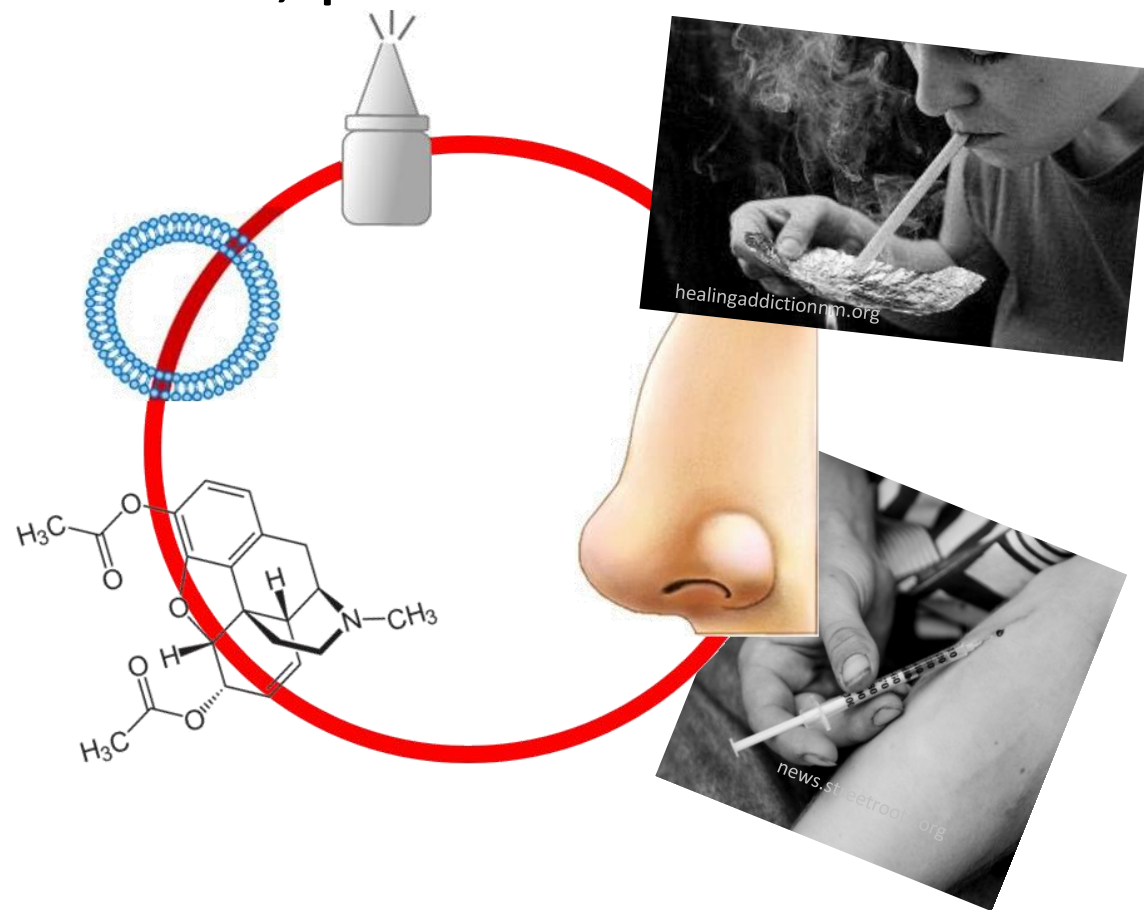


30 ans d'expériences et perspectives avec les différentes voies d'administration de DAM : Per os, par voie nasale ou injection. Quelles indications ?



Formation continue TAO

Fribourg, 24.11.2022

PD Dr. med. Marc Vogel, MScPH
Médecin-chef, Centre des maladies de la
dépendance, ZAE

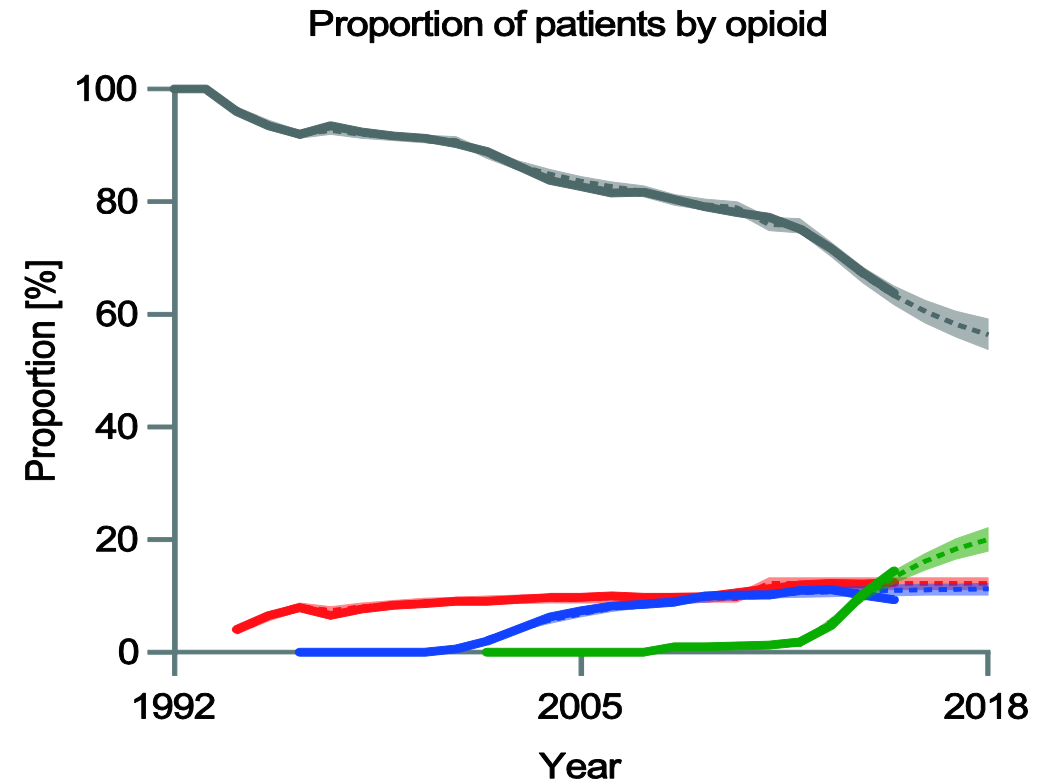
Voies d'application dans le HegeBe

Agenda

- Développement du HegeBe
- Changement des conditions
- Voies d'application à l'intérieur et à l'extérieur du HegeBe
- Qu'est-ce qui rend l'application DAM nasale intéressante ?
- Considérations techniques et application pratique du DAM intranasal
- Étude d'observation multicentrique en Suisse
- Résultats provisoires
- Conclusion

Scènes ouvertes de la drogue en Suisse

Introduction du traitement avec prescription d'héroïne



Methadone	— Observed	- - - Estimated	▒ 95% CI region
Heroin	— Observed	- - - Estimated	▒ 95% CI region
Buprenorphine	— Observed	- - - Estimated	▒ 95% CI region
Morphine	— Observed	- - - Estimated	▒ 95% CI region

Nordt, C., Vogel, M., Dey, M., Moldovanyi, A., Beck, T., Berthel, T., ... Herdener, M. (2018). One size does not fit all -evolution of opioid agonist treatments in a naturalistic setting over 23 years. *Addiction*

Les temps changent...

...les besoins aussi - acceptation de l'ivresse

PROVE - Projet CH pour une prescription médicale de stupéfiants)
1994 - 1997

HeGeBe intraveineux pour les patients résistants au traitement et dépendants de l'héroïne



Aujourd'hui, une majorité de patients (57,3 %) souhaitent recevoir des **DAM oraux** lors de leur admission dans un HeGeBe, notamment lors de leur première admission [Gmel et al., 2019].

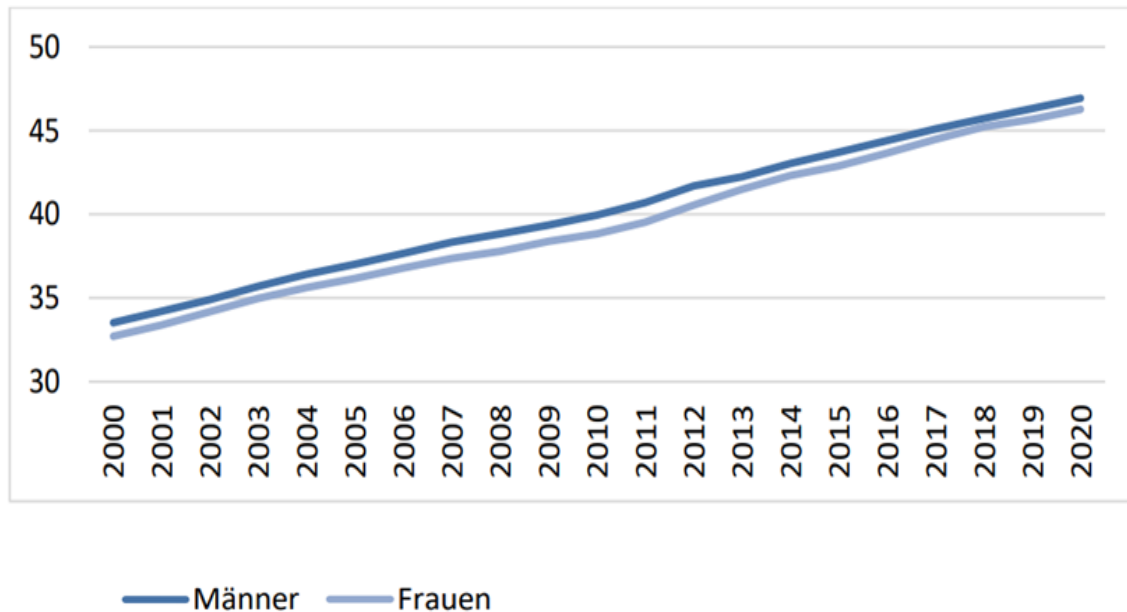
HeGeBe pour les patients dépendants aux opioïdes qui recherchent ou ont besoin d'un effet euphorique subjectif(?)
ne serait-ce que le week-end...



The times they are a changing

L'âge moyen a tendance à augmenter progressivement de 0,7 an en moyenne par an.

Ce phénomène ne se limite pas à la Suisse, mais est également observé dans d'autres pays européens (Nordt et al., 2018).



Âge moyen des personnes en OAT de 2000 à 2020 - CH

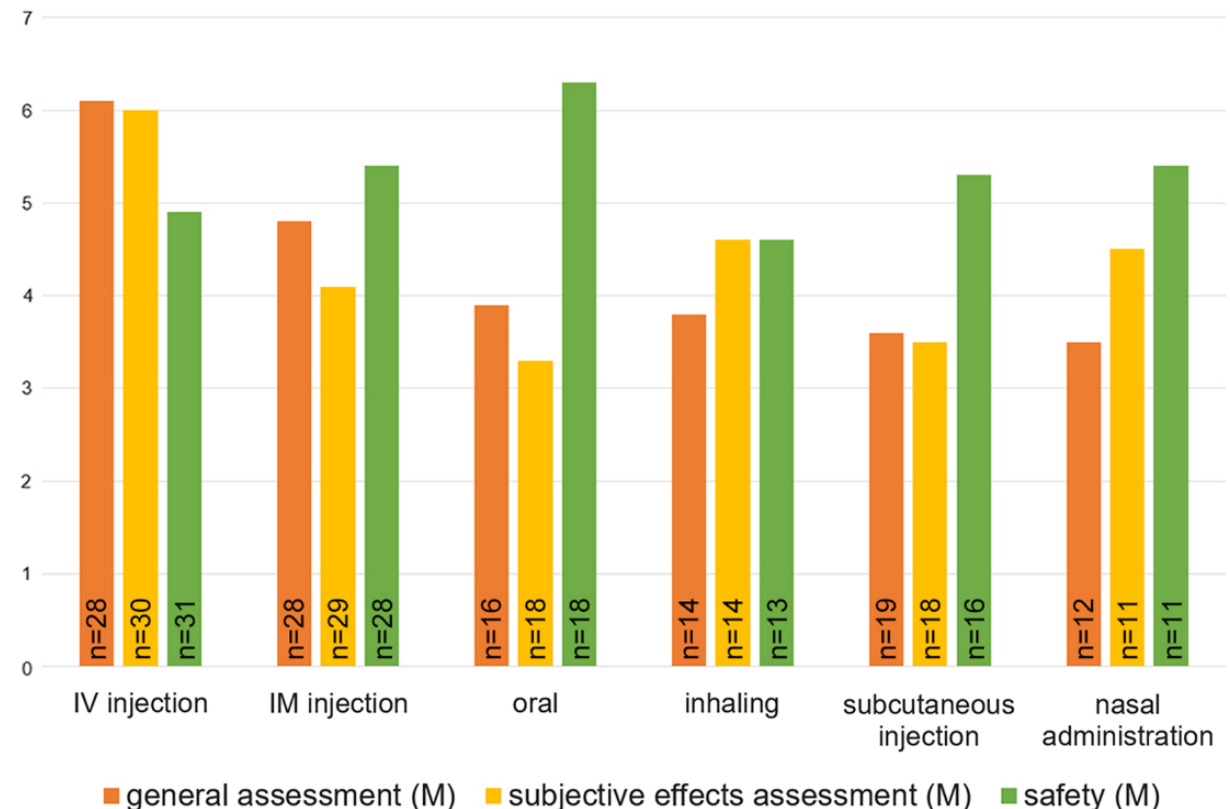
> Population de traitement vieillissante et pré-vieillissante :

- accès veineux endommagés ↗
- applications inguinales ↗
- injections intramusculaires (off label) ↗
- Maladies somatiques chroniques (BPCO, maladies cardiopulmonaires, phlébites récurrentes, ulcères, etc.)
- Préoccupations concernant les risques intraveineux ↗
- Changements vers la prise de comprimés ↗

Injections intramusculaires

- › Utilisé hors étiquette depuis longtemps
- › Document de consensus rédigé il y a des années, mais on ne sait pas s'il est connu ou appliqué
- › Aucune publication internationale sur le sujet n'existe
- › Etude qualitative-quantitative avec 2 interviews suivies de la création et de la réalisation d'un questionnaire (n=53) :
 - › 78% ont indiqué comme raison principale des conditions veineuses difficiles
 - › 77% font tourner le site d'injection i.m.
 - › 52% ont déclaré que les effets commencent à se faire sentir en 5-10 minutes
 - › 68% estiment que l'effet dure de 8 à 12 heures
 - › 44 % ont signalé des complications, principalement des durcissements (71 %), des douleurs (36 %) et des saignements (21 %).

Appréciation des différentes voies d'application du DAM (n=53)



Meyer, M., Eichenberger, R., Strasser, J., Dürsteler, K. M., & Vogel, M. (2021). "One prick and then it's done" : a mixed-methods exploratory study on intramuscular injection in heroin-assisted treatment. *Harm Reduction Journal*, 18(1), 134.

Les voies d'application sont modifiables



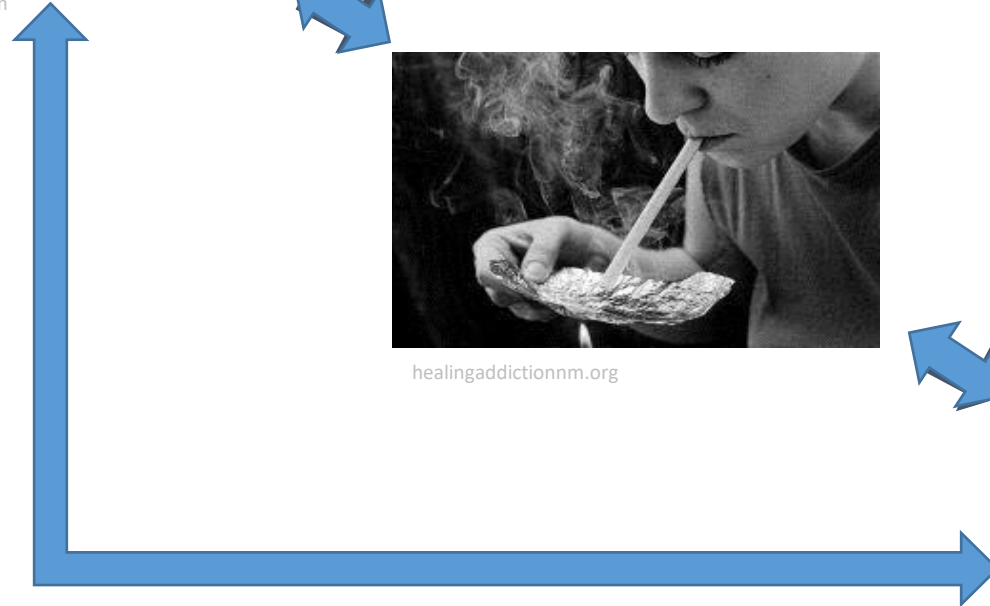
whatsnextblog.com



healingaddictionnm.org



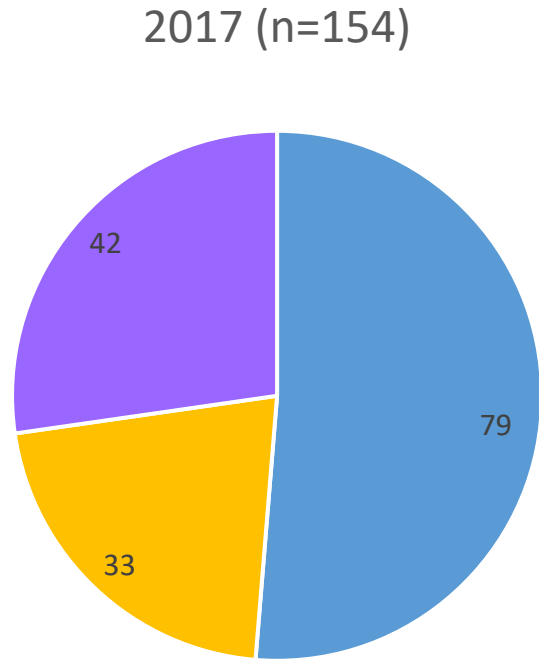
news.streetroots.org



Changement de voie d'administration

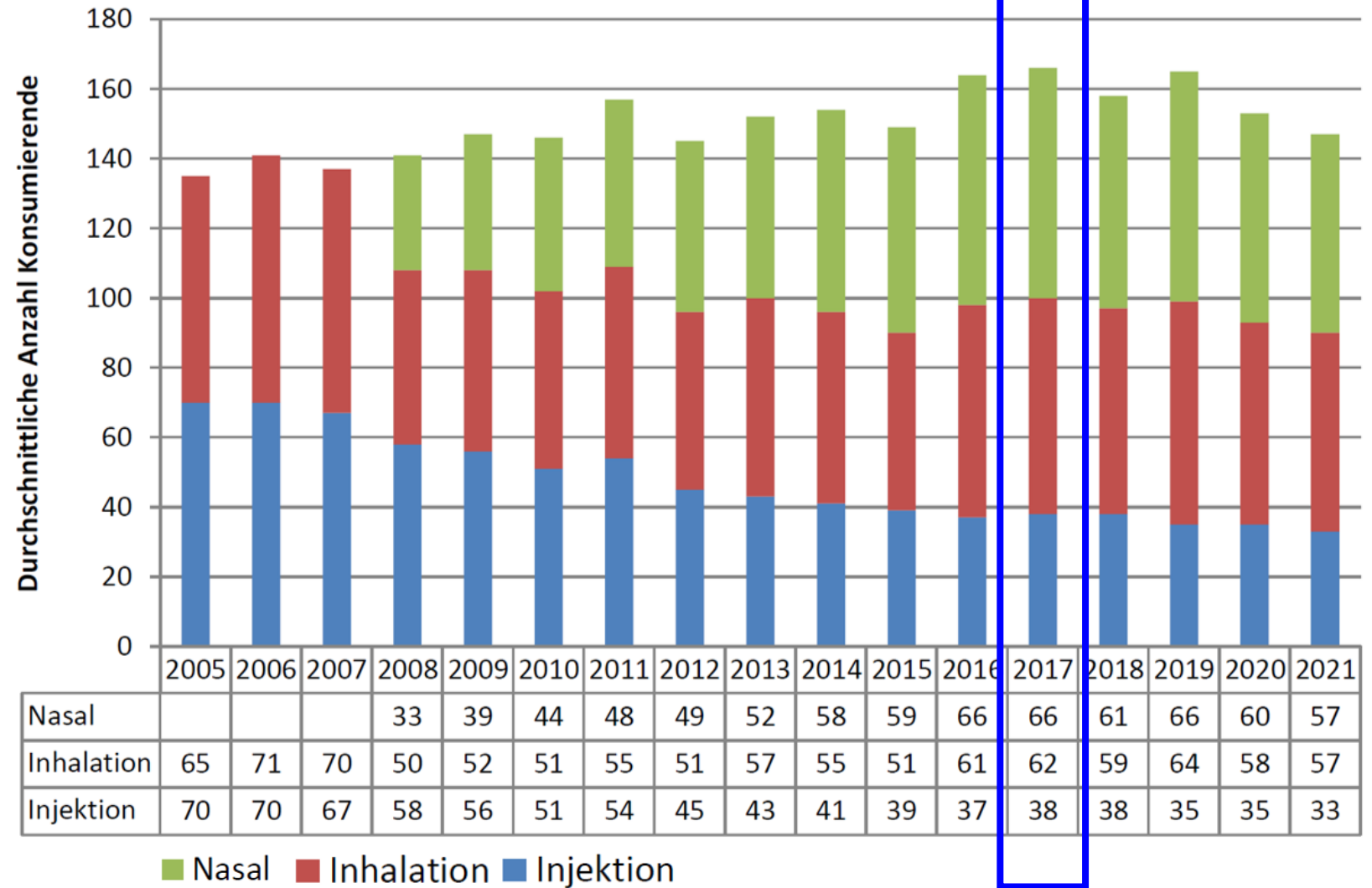
- 19% de personnes dépendantes à l'héroïne traités en un an (Gossop et al., 2004)
- 5% de l'inhalation à l'injection ("regular transition")
- 14 % de l'injection à l'inhalation ("reverse transition")
- "transition inverse" associée à une réduction de la fréquence et de la quantité de consommation
- Le traitement à la méthadone comme «transition inverse»

Formes de référence DAM - HeGeBe-Zentrum Janus Basel

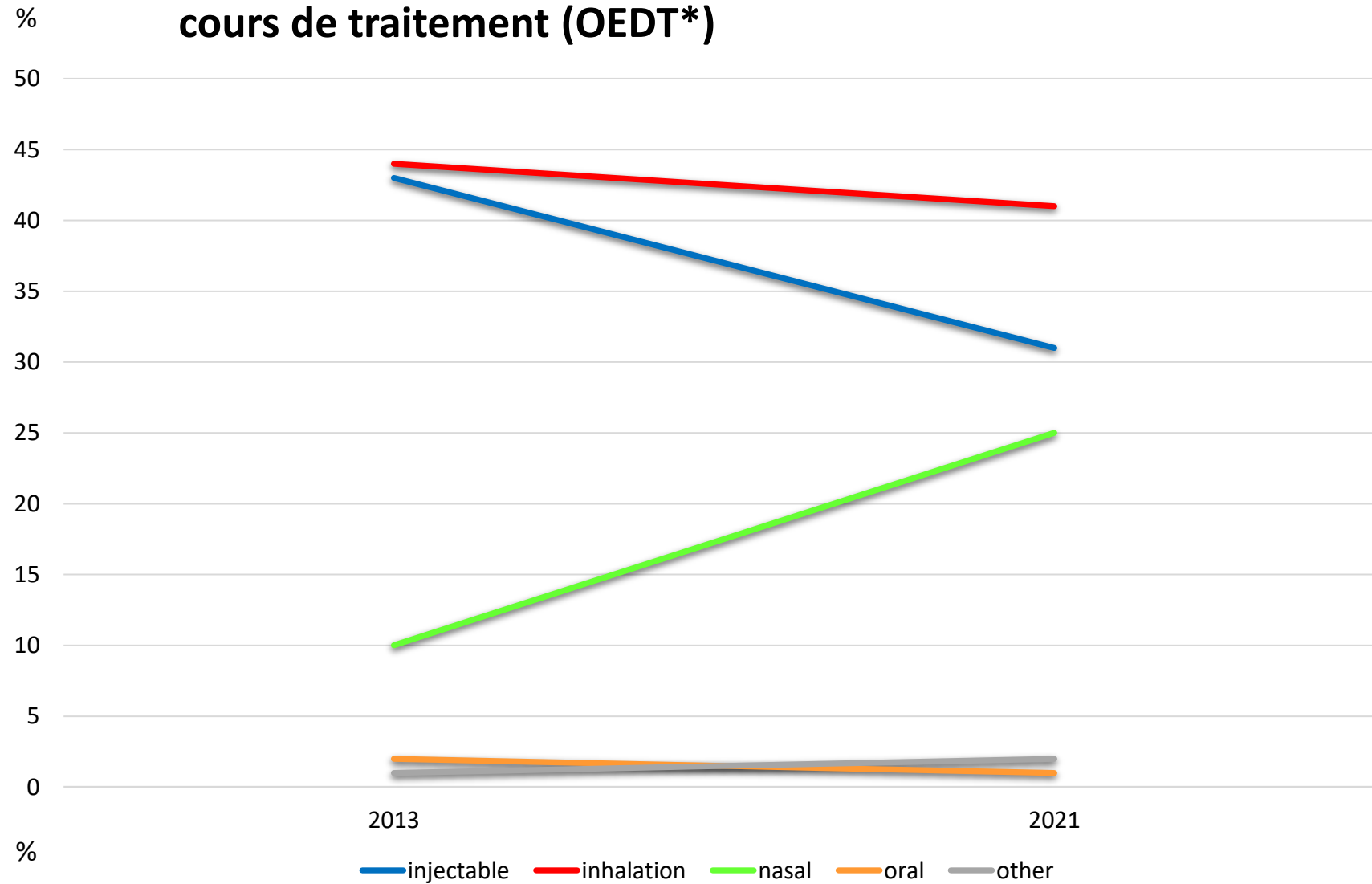


- DAM i.v. (Injektionslösung)
- DAM p.o. (Tabletten)
- DAM i.v. und p.o. combiné

Changement des modes d'utilisation des lieux de contact et d'accueil "salles de consommation" (Bâle)



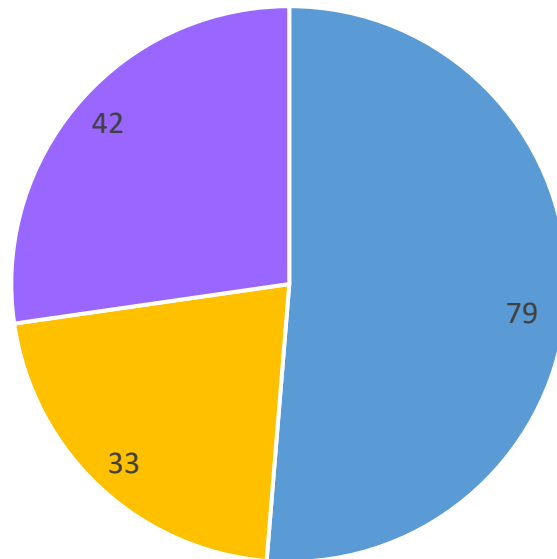
Voies d'administration des opioïdes chez les patients en cours de traitement (OEDT*)



* Observatoire européen des drogues et des toxicomanies

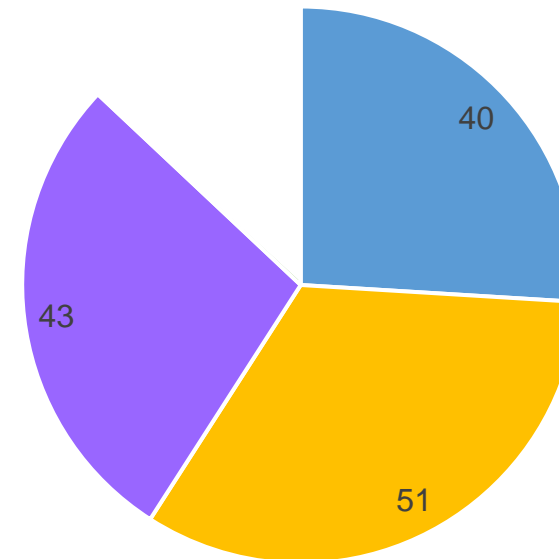
Formes de référence DAM - HeGeBe-Zentrum Janus Basel

2017 (n=154)



- DAM i.v. (Injektionslösung)
- DAM p.o. (Tabletten)
- DAM i.v. und p.o. kombiniert

2022 (n=154)



- DAM i.v. (Injektionslösung)
- DAM p.o. (Tabletten)
- DAM i.v. und p.o. kombiniert



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: www.elsevier.com/locate/drugalcddep



Review

The suitability of oral diacetylmorphine in treatment-refractory patients with heroin dependence: A scoping review

Margarida L. F. Martins^a, Erica A. Wilthagen^b, Eugenia Oviedo-Joekes^{c,d}, Jos H. Beijnen^{a,e,f}, Nelda de Grave^g, Ambros Uchtenhagen^h, Thilo Beckⁱ, Wim Van den Brink^{j,k}, Alfred H. Schinkel^{a,*}

- Sur la base de toutes les données publiées, il est peu probable que la diacétylmorphine orale provoque une "ivresse" cliniquement significative.

➔ **Quel est alors le bénéfice clinique ?**



Enquêtes sur l'ingestion nasale

Que disent les utilisateurs ?



- **Centre de traitement Janus Bâle (HegeBe uniquement) :**
 - Environ 50% des patients (env. 80) ne sont plus éligibles pour la voie i.v. en raison de leur statut veineux, de leur BPCO ou de leur voie d'administration primaire.
 - 20% de tous les patients sniffent des opioïdes, généralement des comprimés de DAM achetés illégalement, mais aussi de l'héroïne de rue.
 - près de 50% des personnes substituées exclusivement par DAM oral sniffent des opioïdes
 - Environ 30% pourraient envisager de prendre la diacétylmorphine en sniff ou en spray nasal.
- **Raisons subjectives :**
 - une montée en puissance plus rapide par rapport à la prise orale
 - Mauvais état des veines et refus d'injection dans le muscle ou la veine inguinale
 - Passage à un mode d'application présentant moins de risques

Enquêtes sur l'ingestion nasale

Que disent les utilisateurs ?



- **Centre de traitement de Reinach (HegeBe et substituts oraux)**
 - Environ 34% des personnes interrogées seraient "assez" ou "très" intéressées par la prise de diacétylmorphine par voie nasale.
- **Centre de traitement ARUD Zurich (seulement HeGeBe)**
 - Patients HeGeBe avec régime "take-home" pour comprimés DAM oraux
 - Broyage et sniffage de comprimés Take- Home :
 - régulièrement (25 %), occasionnellement (19 %), rarement (6 %)
 - application intraveineuse de plaquettes de DAM dissoutes :
 - régulièrement (9 %), occasionnellement (7 %), rarement (2 %)

Schinkel A et al. The suitability of oral diacetylmorphine in treatment-refractory patients with heroin dependence : A scoping review. Drug Alcohol Depend. 2021

Connaissances issues de la littérature spécialisée

DAM intranasal

- L'administration intranasale de diamorphine entraîne les mêmes effets cliniques connus que l'injection intramusculaire dans le même laps de temps et dans le même ordre de grandeur (doses dans la fourchette de doses antidouleur pédiatriques ; 6 - 12 mg) [Kendall JM et al. 2003].
- A l'exception d'une absence de "kick", comme c'est l'habitude dans des conditions IV, suppression du sevrage et effets positifs au moins aussi importants lors de l'administration intranasale que lors de l'administration intraveineuse. (n = 4, 40mg) [Mitchell TB et al. 2006].
- Tous les sujets ont évalué positivement le spray IN-Diamorphine, citant comme avantages, entre autres, la facilité d'utilisation, la prévention des blessures par piqûre d'aiguille et la réduction de la stigmatisation. (n = 4, 40mg) [Mitchell TB et al. 2006].

Kendall JM, Latter VS. La diamorphine intranasale comme alternative à la morphine intramusculaire : aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Clin Pharmacokinet. 2003 | Mitchell TB, Lintzeris N, Bond A, Strang J. Feasibility and acceptability of an intranasal diamorphine spray as an alternative to injectable diamorphine for maintenance treatment. Eur Addict Res. 2006

Pharmacocinétique du DAM (Rook et al., 2006 ; Girardin et al., 2003 ; Comer et al., 1999)

		T1/2	Tmax	F(%)
IV	Héroïne	1.3-3.8 min	2 min	100
	6-AM	22 min	0.3-2.7 min	n.a.
	Morphine	3 h	3.6-7.8 min	n.a.
Oral (IR)	Héroïne	-	-	-
	6-AM	-	-	-
	Morphine	3 h	76 min	46
Nasal	Héroïne	4.2-5.4 min	4-4.8 min	-
	6-AM	-	10 min	n.a.
	Morphine	2.3 h	20-40 min	n.a.
Inhalation	Héroïne	3.2-3.3 min	2 min	52.3-100
	6-AM	5.4-26 min	2 min	n.a.
	Morphine	(19-)184 min	2-8 min	n.a.
IM	Héroïne	5.4-7.8 min	4-4.8 min	346 (AUC)
	6-AM	-	6 min	120
	Morphine	-	17 min	120



DAM nasal



100mg/ml Chlorhydrate de diamorphine monohydraté



ATOMIZATION SPRAY
The spray atomizes drugs into a fine mist of particles 30 - 100 microns in size.

SOFT CONICAL PLUG
The plug forms a seal with the nostril preventing expulsion of fluid.

FLEXIBLE STYLET
The flexible stylet allows 180° positioning of the nasal plug.

LMA | MAD Nasal™
INTRANASAL MUCOSAL ATOMIZATION DEVICE

Qu'est-ce qui rend l'application DAM nasale intéressante ?

- Peu d'irritation des muqueuses à prévoir
- Parentérale (contournement de l'effet de premier passage)
- Biodisponibilité du DAM par voie nasale probablement environ 75% (mais aucune étude disponible)
- Démarrage rapide subjectivement perceptible
- Facile à utiliser (pas de piqûre, pas d'aiguille, pas de douleur, rien à avaler)
- Peu de stigmatisation par rapport aux injections
- Faible risque pour la santé
- Faible risque de surdose
- Prise en compte de l'évolution des modes de consommation



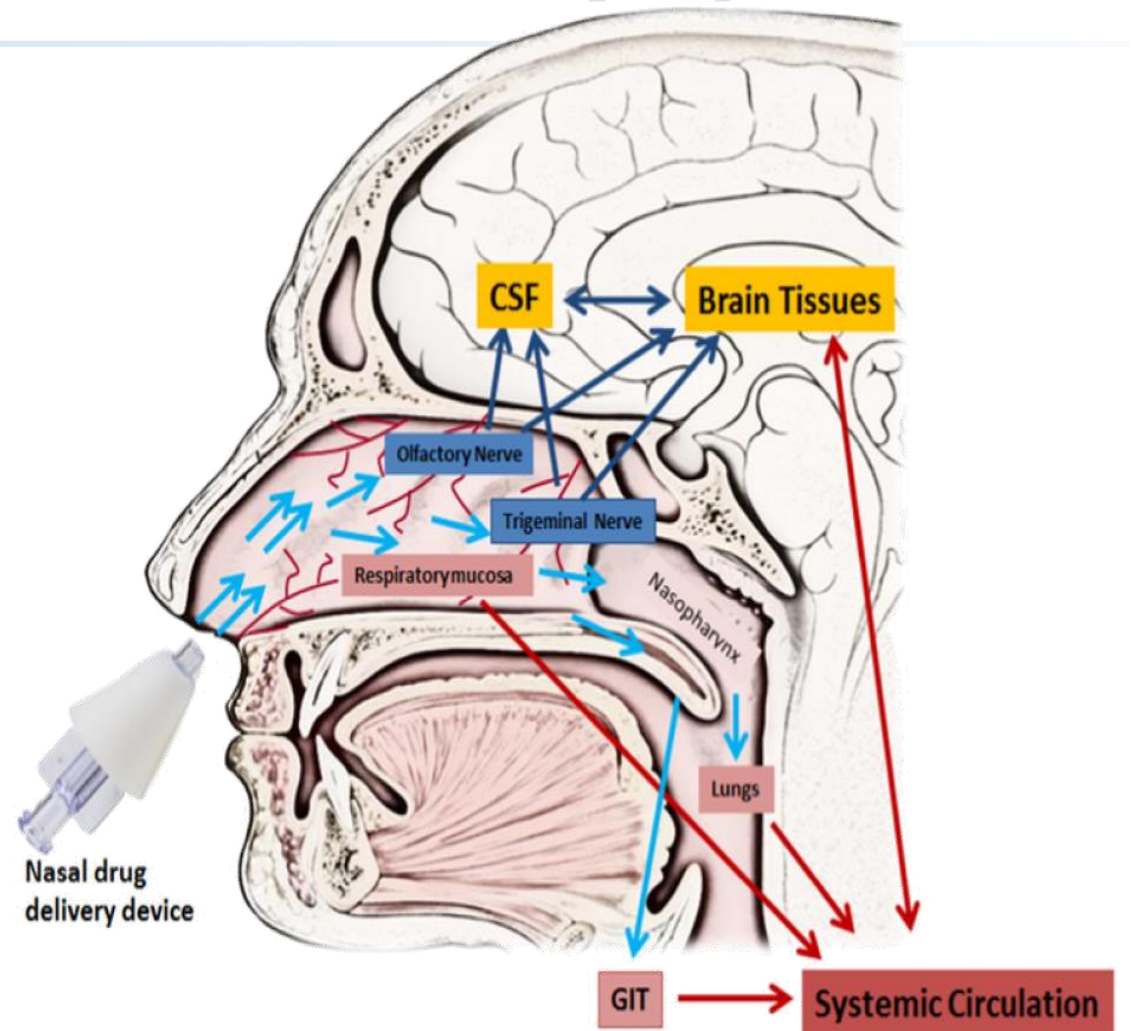
Traitement d'acceptation de l'ivresse : qui est éligible pour le DAM intranasal ?

- Consommateurs d'héroïne sniffant et inhalant (chasing the dragon)
- Injections intramusculaires
- Injecteurs intraveineux pratiquant des applications veineuses inguinales
- Injecteurs AI qui veulent ou doivent prendre moins de risques pour leur santé
- Patients qui sniffent ou souhaitent sniffer des comprimés de DAM prescrits par voie perorale
- Patients sous traitement DAM-p.o. qui souhaitent un début d'effet plus rapide (subjectivement perceptible)

➡ Autres indications ?

Procédure pratique - DAM intranasal

- Anatomie des structures nasales variable selon les individus
- Capacité d'absorption des structures nasales également
- Quantité administrable **30 mg (0,3 ml) - 100 mg (1 ml)** par bouffée et par narine
- Application répétée possible dans les deux narines.
- Faire une pause jusqu'à ce que le nez se vide et se ventile à nouveau (cela prend souvent moins d'une minute)
- Le nombre d'applications successives à intervalles rapprochés n'est actuellement pas encore clair.
- La diaphine avalée correspond à une prise orale (le goût amer est un peu désagréable pour la plupart des patients).



Manipulation - DAM intranasal



Patient in der Schweiz konsumiert Diaphin nasal; Ausschnitt: Spritze mit Nasalapplikator

Étude d'observation multicentrique : premières observations cliniques

- Certains patients ont pu se stabiliser de manière cliniquement significative sous DAM nasal
- La majorité des patients sont restés sous cette forme d'application après le passage au DAM nasal.
- La forme d'application représente un surcroît de travail pour le personnel par rapport à l'administration perorale - mais elle est en principe réalisable sans problème.
- Application nasale sans complications jusqu'à présent, conformément aux attentes
 - pas de complications médicales imprévues
 - Pas d'intoxication
 - Pas de blessures ou de lésions visibles Local, nasal

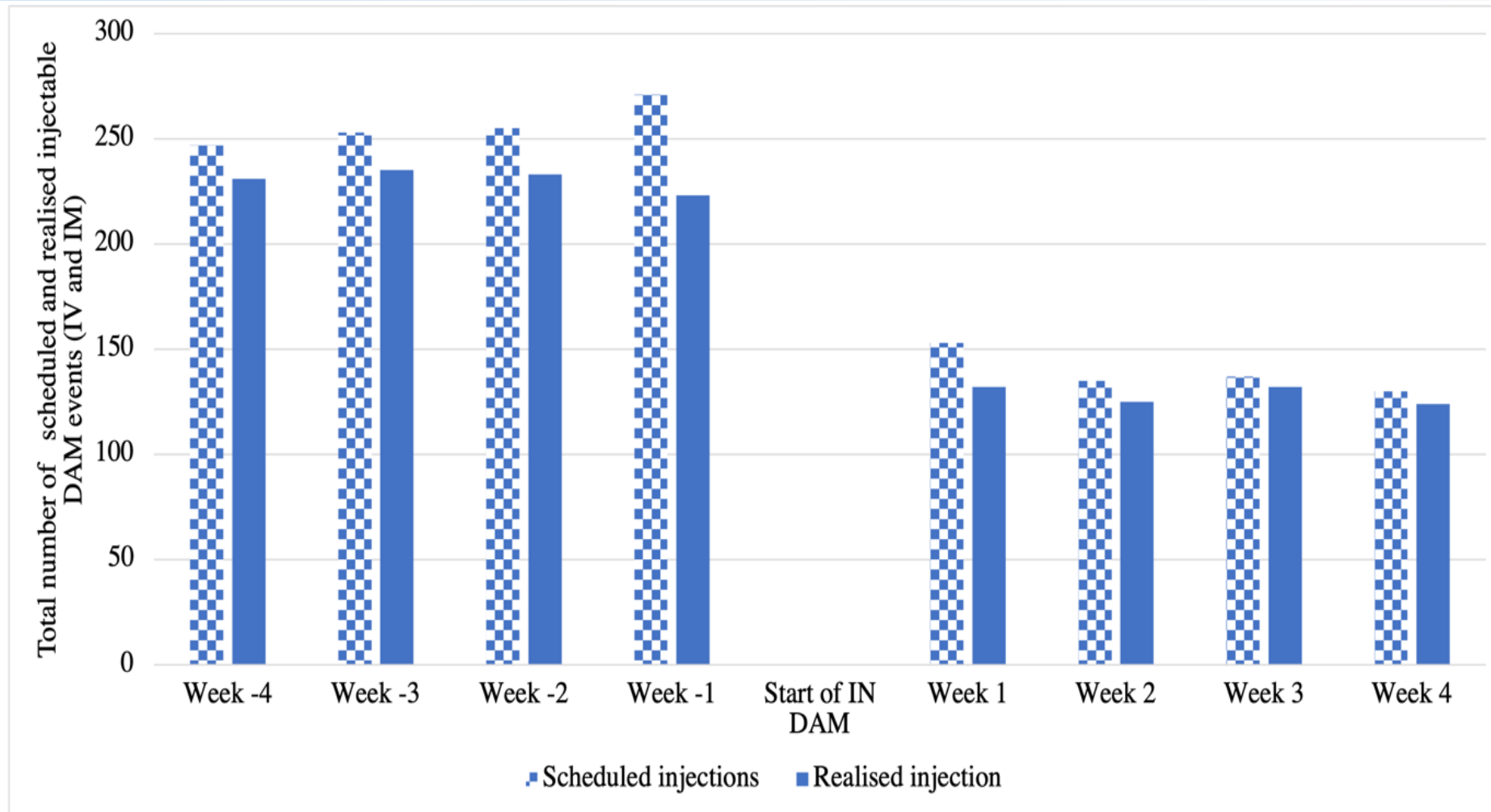


Étude d'observation multicentrique : résultats préliminaires 08/22 (n=52)

- Maintien après 4 semaines : 47/52 (90.4%)
- Combinaisons (IN, IV, IM, PO) :
 - **Intranasal uniquement : 13 (25,0%)**
 - par voie intranasale et intraveineuse : 3 (5,8%)
 - par voie intranasale et intramusculaire : 1 (1,9%)
 - **intranasal et peroral : 23 (44,2%)**
 - **intranasal et peroral et intraveineux : 7 (13,5%)**
- Lors du suivi à 4 semaines, IN-DAM a obtenu le score de satisfaction le plus élevé (moyenne de 6,8), légèrement supérieur à IV-DAM (moyenne de 6,7) et PO-DAM (moyenne de 6,0).

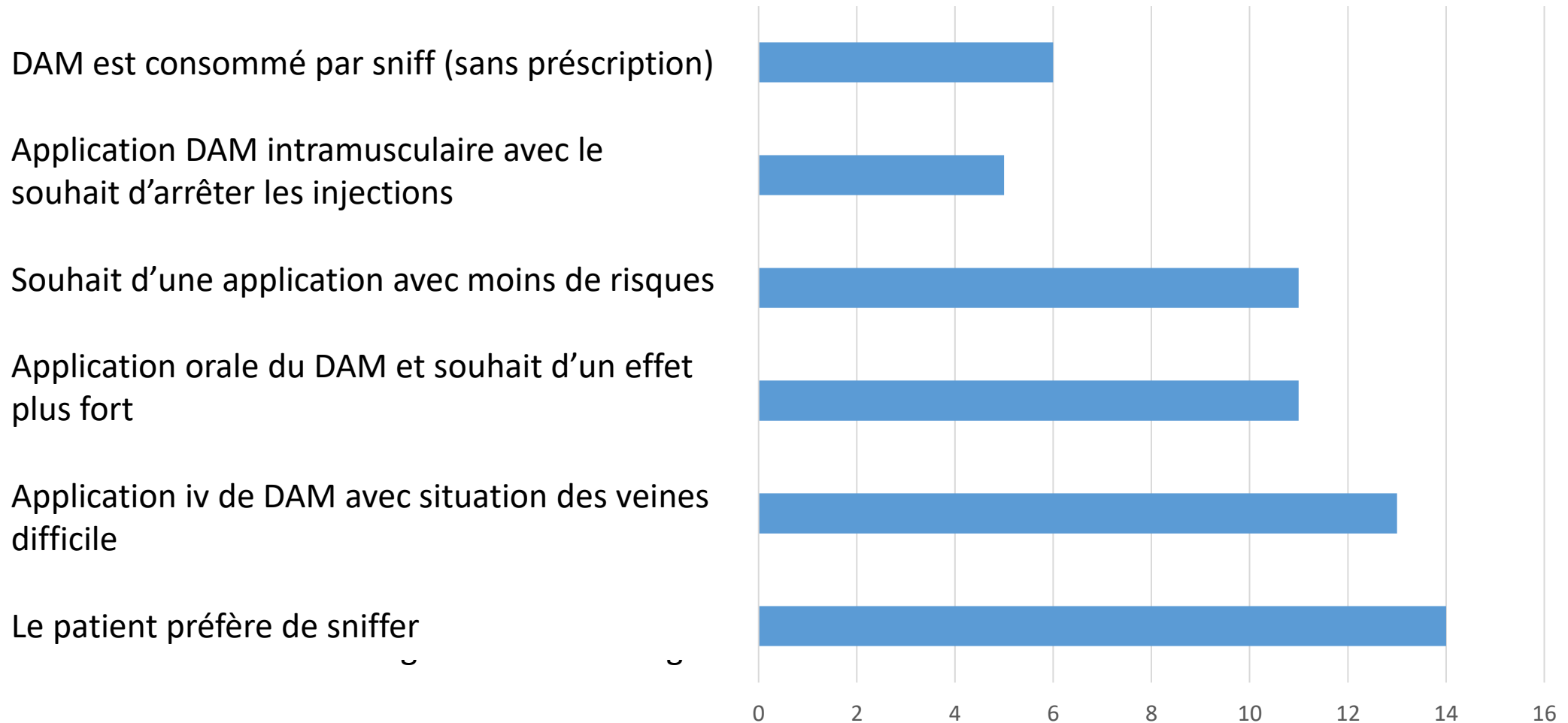
Résultats préliminaires 08/22 (n=52)

Fréquence des injections



Résultats préliminaires 08/22 (n=51)

Raisons invoquées pour le DAM nasal, plusieurs réponses possibles :



CASE REPORT

Open Access



Nasal administration of diacetylmorphine improved the adherence in a patient receiving heroin-assisted treatment

Maximilian Meyer^{1*†}, Jean N. Westenberg^{1,2†}, Johannes Strasser¹, Kenneth M. Dürsteler^{1,3}, Undine E. Lang¹, Michael Krausz² and Marc Vogel¹

➡ *Si un patient souffrant d'un grave trouble de la personnalité comorbide et présentant des troubles du comportement aussi flagrants - qui lui valent régulièrement des interruptions de traitement et des interdictions de séjour - peut rester en **traitement continu et satisfaisant** grâce à une nouvelle approche thérapeutique, c'est tout à fait remarquable...*

Conclusion et perspectives

Who Nose ?

- La forme d'application nasale dans le traitement avec prescription d'héroïne est innovante
 - Une étude d'observation multicentrique est essentielle
 - Faibles risques d'application
 - Faibles risques d'intoxication
 - Peu de stigmatisation
 - Offre adaptée aux besoins
 - Bonne acceptation par les patients
-
- ➡ Éventuellement aussi important pour les patients en OAT traditionnelle ?
 - ➡ Également important pour d'autres opioïdes solubles ?
 - ➡ Les conclusions de l'étude peuvent-elles avoir une incidence sur la crise des overdoses d'opioïdes en Amérique ?

Danke, Merci !

(également à mon collègue Hannes Strasser pour la mise à disposition de quelques diapositives)

