



Swiss Society of Addiction Medicine  
Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin  
Société Suisse de Médecine de l'Addiction  
Società Svizzera di Medicina delle Dipendenze

## **Recommandations médicales pour les traitements basés sur la substitution (TBS) de la dépendance aux opioïdes - 2012**

Elaborées par la Société Suisse de Médecine de l'Addiction, SSAM

**Date de validité des recommandations : 17.10.2017** (18.10.2012, version finale 5.03.13 SSAM ©)

### **Comité de pilotage**

Daniel Meili, Dr. med., Arud, Zentren für Suchtmedizin, Zürich

Barbara Broers, PD Dr. med., Département de Médecine Communautaire (HUG), Genève

Thilo Beck, Dr. med., Arud, Zentren für Suchtmedizin, Zürich

Philip Bruggmann, Dr. med., Arud, Zentren für Suchtmedizin, Zürich

Robert Hämmig, Dr. med., Universitäre Psychiatrische Dienste (UPD), Berne

### **Co-auteurs**

Catherine Ritter, Dr. med., consultante indépendante (addictions et promotion de la santé), Genève

Annabel Fink, lic. phil., anthropologue médicale et infirmière indépendante, Berne

Carlo Cafilisch, Dr. med., Universitätsklinik Zürich, Zentrum für Abhängigkeitserkrankungen, Zürich

Luis Falcato, lic. phil., Arud, Zentren für Suchtmedizin, Zürich

Adrian Kormann, Dr. med., Arud, Zentren für Suchtmedizin, Zürich

Hannes Strasser, Dr. med., Universitäre Psychiatrische Kliniken (UPK), Bâle

### **Edition**

Gerhard Emrich, Dr. med., Mediscope AG, Zürich

### **Traduction**

Catherine Ritter, Dr. med., consultante indépendante (addictions et promotion de la santé), Genève

### **Adresse pour la correspondance**

Sekretariat SSAM Secrétariat SSAM

c/o Universitäre Psychiatrische Dienste Bern

Murtenstrasse 21, Postfach 52, 3010 Bern

[admin@ssam.ch](mailto:admin@ssam.ch)

## Table des matières

I	Introduction.....	4
I 1	Définitions, domaines d'application et limites .....	4
I 2	Emploi des recommandations .....	5
I 3	Recommandations selon la médecine factuelle ou la médecine basée sur la preuve scientifique .....	6
I 4	Ethique et droits humains internationaux.....	8
II	Notions fondamentales des traitements basés sur la substitution (TBS).....	10
II 1	Portée/Impact du TBS.....	10
II 2	Efficacité et critères de qualité.....	10
II 3	Caractéristiques du traitement .....	11
II 4	Cadre légal des TBS.....	12
III	Prescription des médicaments de substitution.....	14
III 1	Méthadone et buprénorphine .....	14
III 1.1	Méthadone .....	14
III 1.2	Buprénorphine.....	17
III 1.3	Indications différenciées : méthadone ou buprénorphine ? .....	18
III 2	Diacétylmorphine et morphine orale à libération prolongée (Slow release oral morphin - SROM) .....	20
III 2.1	Diacétylmorphine .....	20
III 2.2	Slow release oral morphin - Morphine orale à libération prolongée (SROM).....	23
III 3	Tableau comparatif de la méthadone, buprénorphine et SROM.....	24
III 4	Alternatives admises.....	26
III 4.1	Lévométhadone ((R)-méthadone).....	26
III 4.2	Préparations combinées de buprénorphine et naloxone, implants .....	27
III 4.3	Codéine, dihydrocodéine, hydrocodone et métabolites .....	27
IV	Déroulement du TBS.....	28
IV 1	Critères pour poser l'indication .....	28
IV 2	Examens préalables au traitement .....	29
IV 3	Examens à effectuer en cours de traitement.....	31
IV 4	Introduction et dosage du médicament de substitution.....	31
IV 4.1	Introduction de la méthadone - phase d'initiation.....	32
IV 4.2	Introduction de la buprénorphine – phase d'initiation.....	33
IV 4.3	Dosage d'équilibre – steady-state.....	34
IV 5	Remise des médicaments à l'emporter .....	35
IV 5.1	Formes galéniques .....	36
IV 5.2	Remise du traitement pour les voyages .....	36
IV 5.3	Institutions autorisées à la remise des médicaments .....	38

IV 6	Traitement des effets indésirables .....	38
IV 6.1	Intoxication.....	38
IV 6.2	Prolongation de l'intervalle QTc et troubles du rythme cardiaque.....	39
IV 6.3	Constipation.....	42
IV 6.4	Nausées et vomissements .....	42
IV 6.5	Hypersudation .....	43
IV 6.6	Axe gonado hypophysaire : libido, ostéoporose, anhédonie, prolactine .....	44
IV 7	Usage concomitant d'opioïdes et de substances psycho-actives .....	47
IV 7.1	Opioïdes .....	48
IV 7.2	Alcool .....	48
IV 7.3	Tabac.....	49
IV 7.4	Cocaïne .....	49
IV 7.5	Cannabis .....	50
IV 7.6	Benzodiazépines BZD (y compris les médicaments Z) .....	51
IV 7.7	Drogues festives.....	52
IV 8	Dimensions complémentaires à la substitution dans le cadre des TBS .....	53
IV 8.1	Aspects somatiques : vaccinations, VIH, VHC, antalgie.....	54
IV 8.2	Dimensions psychiques et sociales .....	59
IV 9	Fin du traitement de substitution .....	62
IV 9.1	Méthadone .....	63
IV 9.2	Buprénorphine .....	63
IV 10	Sevrage par les opioïdes .....	64
V	Situations et groupes de patients particuliers.....	65
V 1	Aspects liés au genre .....	65
V 2	Contraception.....	65
V 3	Grossesse.....	66
V 4	Problèmes néonataux.....	67
V 5	Troubles du développement de l'enfant .....	68
V 6	Interculturalité et TBS.....	69
V 7	Vieillesse des patients dépendants aux opioïdes .....	70
V 8	Aptitude et capacité à conduire.....	71
V 9	Aptitude au travail .....	72
V 10	TBS en milieu institutionnel .....	72
V 10.1	TBS en milieu hospitalier .....	72
V 10.2	TBS en milieu carcéral.....	73
V 10.3	TBS en milieu résidentiel .....	75

## I Introduction

Sur mandat de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), la Société Suisse de Médecine de l'Addiction (SSAM) a actualisé ces « Recommandations médicales pour les traitements basés sur la substitution (TBS) de la dépendance aux opioïdes » qui remplacent celles du 19.06.2007. Il existe une version complète avec les références et une version abrégée.

Après la publication des premières recommandations (2007), la rédaction d'une version courte en 2009, en collaboration avec l'OFSP et l'Association des médecins cantonaux de Suisse (AMCS), a constitué une étape importante pour l'amélioration de la coordination et de la qualité des TBS. Celle-ci constitue la base officielle des TBS pour les médecins prescripteurs, le remboursement par les caisses maladies et l'harmonisation des directives cantonales. Un manuel à l'intention des généralistes a été mis sur la plateforme d'information Praticien Addiction Suisse <http://www.praticiens-addictions.ch/>.

Depuis, le TBS s'est imposé dans les recommandations internationales. Il est reconnu comme le traitement de choix, fondé sur des preuves scientifiques, de la dépendance aux opioïdes (Organisation mondiale de la santé - OMS, World Federation of Societies of Biological Psychiatry - WFSBP, National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE). La dépendance aux opioïdes est aujourd'hui considérée comme une maladie chronique qui s'inscrit dans le temps. Seule une minorité de personnes recouvrent une abstinence durable, abstinence pour laquelle on ne dispose pas de facteurs prédictifs à ce jour, ni d'ailleurs pour renforcer l'efficacité des traitements à cette fin [1-3]. Le TBS n'est plus considéré comme un cas particulier. C'est un traitement médical ordinaire qui prend en compte l'environnement et les circonstances propres au patient, à l'instar des autres maladies chroniques.

D'après l'OFSP, la Suisse compte actuellement 22-27'000 personnes avec une dépendance aux opioïdes. En 2010, environ 19'400 bénéficiaient d'un TBS. 1400 étaient substituées par la diacétylmorphine, plus de 90% des 18'000 restants par la méthadone, quelques pourcents (moins de 10%) par la buprénorphine et 1% par d'autres opioïdes [4].

Le nombre de nouveaux diagnostics de dépendance (incidence) recule fortement en Suisse et par conséquent, l'épidémie d'héroïne de la fin des années 1980 et du début 1990 est en décroissance [4-6]. En dépit de la baisse de l'incidence et d'une prévalence inférieure (le nombre de nouveaux diagnostics ne compense pas la diminution due aux décès et à l'abstinence), le nombre des patients avec un TBS est resté stable ces dernières années. La proportion des personnes en traitement a significativement augmenté.

Chaque fois que possible, les recommandations s'appuient sur des Guidelines internationaux [1-3], des méta-analyses et particulièrement les revues Cochrane ([www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)). Une sélection actualisée des références pertinentes depuis 2007 est indiquée dans chaque chapitre. Des travaux plus anciens sont exceptionnellement cités ; l'ensemble des références est indiqué dans les publications préalables citées ci-dessus. Le chapitre I comporte des éléments référencés dans les chapitres suivants.

Les recommandations comptent de nombreux liens vers des références ou sites internet. Si le lien ne fonctionne pas, veuillez le copier et le coller dans la barre de votre navigateur.

### I 1 Définitions, domaines d'application et limites

Dans le contexte d'une dépendance, la **substitution** consiste à remplacer une substance addictive et nocive par sa forme médicamenteuse prescrite par un médecin ; celle-ci est moins néfaste, mais a des effets identiques ou comparables (la nicotine remplace le tabac, la méthadone ou la diacétylmorphine l'héroïne illicite).

Dans le contexte de la dépendance aux opioïdes, la substitution par les opioïdes est la seule démarche thérapeutique qui, d'après les critères EBM, a démontré des effets positifs à long terme sur l'usage de la

substance et sur une partie des effets qui en découlent directement et indirectement (harm reduction/réduction des méfaits). Ainsi, la substitution a un effet préventif sur la transmission des maladies infectieuses entraînées par l'usage illicite des conditions que cela implique.

Certains patients bénéficieront tout de même des approches orientées vers l'abstinence, avec ou sans le recours à des antagonistes opioïdes, mais l'évidence scientifique relative à ces approches n'existe pas à ce jour.

En raison de la fréquence élevée des comorbidités primaires et secondaires (troubles psychiques ou maladies somatiques) et des difficultés sociales qui aggravent souvent la dépendance, il est recommandé de compléter la substitution avec des traitements somatiques et psychiatriques et de mettre en place un soutien social. C'est l'ensemble de ces démarches qui forme le « traitement basé sur la substitution (TBS) ». Dans la mesure où ce document traite de recommandations médicales, seuls les aspects médicaux pertinents pour la collaboration interdisciplinaire avec les importants domaines du travail social et socio-éducatif sont considérés ici. L'élaboration de recommandations pour le traitement de la dépendance aux opioïdes qui incluent le domaine social serait souhaitable en Suisse.

L'ensemble de l'offre de soins peut être décrite comme un « soutien somato-psycho-social ». Les expressions telles que « traitement psycho-social » ou « accompagnement » couramment employées dans le contexte de la substitution sont ambiguës, car il n'existe pas de définition validée dans la littérature. Elles comprennent le recours à des méthodes psychothérapeutiques spécifiques, ainsi que le conseil, le suivi et l'accompagnement qui relèvent en général du travail social, socio-éducatif ou des soins. Souvent, l'aspect important du traitement somatique n'est pas compris. C'est pourquoi, le terme « traitement psychosocial » ne sera pas employé ici et les différents traitements et formes de soutien seront décrits séparément.

Ces recommandations considèrent avant tout les médicaments autorisés pour la substitution par Swissmedic ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)), soit la méthadone, la buprénorphine et la diacétylmorphine. La morphine est également abordée, dans la mesure où le processus d'autorisation pour la substitution est en cours et la prescription pour cette indication sera vraisemblablement acceptée durant la période de validité de ces recommandations. A ce jour, la morphine est assez souvent prescrite « off-label » comme alternative médicalement justifiée de la substitution.

La lévométhadone – forme (R) ou l-énantiomère du racémate méthadone ((R,S) ou l,d-méthadone) employée en Allemagne et en Autriche pour la substitution est également mentionnée, car son autorisation en Suisse est possible.

A l'avenir, d'autres médicaments non autorisés pour le traitement de la substitution seront prescrits. Ils sont employés dans quelques pays et peuvent présenter un avantage pour diversifier l'approche auprès de certains groupes de patients ou lors de problématiques particulières.

Finalement, l'emploi des médicaments de substitution dans un contexte de sevrage à visée d'abstinence est également pris en compte.

## **I 2 Emploi des recommandations**

Ces recommandations constituent une base de travail dans les quatre domaines suivants, dans le but de promouvoir :

1. Des soins médicaux de qualité d'accès facile et généralisé en cas de dépendance aux opioïdes. Les recommandations s'adressent particulièrement aux médecins de premiers recours qui représentent le pilier central en médecine de l'addiction (60% des TBS) [7].
2. Le développement de directives cantonales des TBS selon une approche fondée sur des preuves scientifiques.
3. La coordination des mesures de soutien médicales et non médicales (coordination des prestations

médicales remboursées par l'assurance maladie et des mesures qui relèvent de l'aide et de l'assurance sociales, recours à des proches ou des tiers).

4. Une indemnisation adéquate des prestations par l'assurance maladie de base.

Les recommandations doivent être actualisées tous les trois à cinq ans. Des outils concrets tels que des listes d'interactions médicamenteuses, des exemples de contrats thérapeutiques, des documents d'information pour les patients, des aides au diagnostic, des informations pour l'usage « off label » et des sites internet pertinents se trouvent dans le manuel destiné aux généralistes [8] sur le site <http://www.praticiens-addictions.ch/>. Cette plateforme basée sur les recommandations de la SSAM a été élaborée par le Forum Suchtmedizin Ostschweiz (FOSUMOS) sur mandat de l'OFSP. Le manuel, régulièrement actualisé, existe en allemand, français ([www.praticien-addiction.ch](http://www.praticien-addiction.ch)) et italien ([www.medico-e-dipendenze.ch](http://www.medico-e-dipendenze.ch)). D'autres outils se trouvent sur le site de la SSAM [www.ssam.ch](http://www.ssam.ch), notamment une formation continue en ligne de NIDA [9] ainsi qu'une revue récente du British Medical Journal [10].

### **I 3 Recommandations selon la médecine factuelle ou la médecine basée sur la preuve scientifique**

Ces recommandations ont été rédigées selon les critères de la médecine basée sur la preuve scientifique de la classe S2e/c (d'après les directives de la société allemande Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF, [www.awmf.org](http://www.awmf.org)).

L'expression « recommandations médicales » est employée (synonyme de guidelines de pratique clinique ou de directives médicales), mais il ne s'agit pas de recommandations juridiquement contraignantes. *« Les guidelines sont d'ordre général. Elles ne sont pas des consignes ou des instructions à suivre dans tous les cas. Il appartient au médecin de décider de suivre une directive particulière dans un cas donné, sur la base des caractéristiques individuelles du patient (éventuelles polymorbidités) et de la complexité de la maladie. Le médecin doit pouvoir justifier d'un traitement différent de celui préconisé par la directive. »* [11]

Tout médecin traitant se doit de respecter les réglementations cantonales et fédérales relatives. Celles-ci peuvent partiellement contredire les recommandations médicales fondées sur la preuve scientifique.

La majorité des études sur le traitement des dépendances aux opioïdes ont été conduites auprès de patients suivis en institutions spécialisées et dans un contexte d'accès limité au TBS, particulièrement aux Etats-Unis. La complexité des problèmes médicosociaux associés rend la recherche de degré d'évidence élevé difficile ; elle oblige souvent à effectuer une sélection parmi les études non représentatives des soins de santé primaires. Il faut donc relativiser le transfert de ces connaissances au contexte de la médecine générale en Suisse. Les auteurs ont essayé, chaque fois que possible, de tirer des conclusions vraisemblables et de prendre en compte les situations quotidiennes des médecins installés, dans le sens des Bonnes pratiques cliniques (BPC) (Good Clinical Practice, GCP).

Les publications scientifiques ont été classifiées selon le degré de preuves de I à V, conformément aux guidelines suisses du Comité central de la FMH [11]. En l'absence de données de recherche scientifique, les auteurs s'appuient sur une expérience de traitement de plus de 40 ans en Suisse et sur le consensus clinique qui en résulte.

#### **Degré de preuves (adapté de AHCP 1992 [12], Das Deutsche Cochrane Zentrum 2012 [13])**

**Niveau I** – Le degré de preuves est basé sur des études comparatives randomisées (ou des méta-analyses) de forte puissance. Il est suffisamment élevé pour que le risque de résultats faussement positifs ou faussement négatifs soit faible.

**Niveau II** – Le degré de preuves est basé sur des études comparatives randomisées, mais de faible puissance ou de puissance insuffisante pour correspondre au Niveau I. Elles peuvent montrer une association positive, mais statistiquement non significative ou une absence d'association. Le risque de résultats faussement négatifs est élevé.

**Niveau III** – Le degré de preuves est basé sur des études comparatives non randomisées, des études de cohorte, des séries de cas, des études cas témoin ou des études transversales.

**Niveau IV** – Le degré de preuves est basé sur les opinions (de groupes) d'experts, tels que les conférences de consensus ou les guidelines.

**Niveau V** – Le degré de preuves est basé sur l'opinion de la personne qui rédige ou actualise le guideline, son expérience, sa connaissance de la littérature spécialisée et les échanges avec ses confrères.

### **Recommandations (classifiées d'après l'American Psychiatric Association, APA)**

**Niveau A** : Recommandation basée sur des preuves de niveau I

**Niveau B** : Recommandation basée sur des preuves de niveau II ou III

**Niveau C** : Recommandation basée sur des preuves de niveau IV

**Good Clinical Practice (GCP) / Bonnes pratiques clinique (BPC)** : Il n'y a pas d'étude scientifique sur le traitement en question, parce qu'elle est impossible à réaliser ou non prévue, mais le traitement se pratique couramment et le groupe de consensus s'est accordé sur la manière de le conduire.

### **La méthodologie suivante a été employée**

- a) Inventaire de la littérature sur la méthadone, la buprénorphine, la morphine et les autres opioïdes employés dans les TBS depuis 2007 sur Embase et PubMed ; recherche complémentaire sur quelques thèmes spécifiques.
- b) Constitution d'une base de données.
- c) Attribution des publications aux chapitres respectifs, selon la structure établie.
- d) Passage en revue des publications et acquisition des versions complètes des articles décisifs.
- e) Travail sur le contenu et résumé des nouvelles données chapitre par chapitre.
- f) Gradation des publications (attribution du degré de preuves).
- g) Classification des recommandations lors une conférence de consensus.
- h) Révision des chapitres de la première version des recommandations, adaptation et développement.
- i) Révision des recommandations existantes, intégration des nouvelles données.
- j) Choix de la littérature appropriée pour les différents chapitres, en incluant éventuellement des publications antérieures à 2007.
- k) Validation par le comité scientifique de la SSAM et d'autres experts en matière de TBS et intégration de leurs remarques.
- l) Edition du document par Mediscope AG, Zürich.

## Références

1. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009: [www.who.int/substance\\_abuse/publications/opioid\\_dependence\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf)
2. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Moller HJ, Kasper S. The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence. World J Biol Psychiatry. 2011;12:160-87.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. 2007: <http://guidance.nice.org.uk>
4. Bundesamt für Gesundheit. Die Nationale Methadon-Statistik: 2010: <http://www.bag.admin.ch/themen/drogen/00042/00632/06217/index.html?lang=de>
5. Nordt C, Landolt K, Stohler R. Estimating incidence trends in regular heroin use in 26 regions of Switzerland using methadone treatment data. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2009;4:14.
6. Maag V. Estimated trends in the prevalence of heroin addiction in Switzerland. A multiple-indicator approach. Eur Addict Res. 2003;9:176-81.
7. Office fédéral de la santé publique. Traitement de substitution. 2012: <http://www.bag.admin.ch/themen/drogen/00042/00629/00798/index.html?lang=fr>
8. Gammeter H, Germann U, Hensel-Koch K, Mäder R, Fischer T, Grimm U. Substitutionsgestützte Behandlung (SGB) bei Opioidabhängigkeit. 2011: [http://www.fosumos.ch/cms-review1/index.php?option=com\\_content&view=article&id=177&Itemid=168&lang=de](http://www.fosumos.ch/cms-review1/index.php?option=com_content&view=article&id=177&Itemid=168&lang=de)
9. Methadone Research Web Guide Tutorial. Part B: 20 Questions about Methadone Maintenance Treatment Research. 2006: <http://international.drugabuse.gov/educational-opportunities/certificate-programs/methadone-research-web-guide>
10. Farrell M, Wodak A, Gowing L. Maintenance drugs to treat opioid dependence. BMJ. 2012;344:e2823.
11. Eicher E. Guideline für Guidelines. Schweiz Ärztezeitung. 1999;80(10):581-4.
12. Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR Publication. 1992;92-0032:100- 107.
13. Das Deutsche Cochrane Zentrum. Von der Evidenz zur Empfehlung (Klassifikationssysteme). 2012: <http://www.cochrane.de/de/evidenz-empfehlung>

## I 4 Ethique et droits humains internationaux

Selon l'OMS « *La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. La possession du meilleur état de santé qu'il est capable d'atteindre constitue l'un des droits fondamentaux de tout être humain, quelles que soient sa race, sa religion, ses opinions politiques, sa condition économique ou sociale.* » (1946). Ce droit à la possession du meilleur état de santé a été étayé dans la « Déclaration universelle des droits de l'homme » par le droit au traitement et à l'aide sociale : « *Toute personne a droit à un niveau de vie suffisant pour assurer sa santé, son bien-être et ceux de sa famille, notamment pour l'alimentation, l'habillement, le logement, les soins médicaux ainsi que pour les services sociaux nécessaires ; elle a droit à la sécurité en cas de chômage, de maladie, d'invalidité, de veuvage, de vieillesse ou dans les autres cas de perte de ses moyens de subsistance par suite de circonstances indépendantes de sa volonté.* » (1948, art.25, al.1)

Dans le Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels (ICESR), les états parties s'engagent à prendre des mesures pour assurer l'exercice de ce droit aux soins médicaux. Les services de santé des états doivent se caractériser par la disponibilité, l'accessibilité, l'acceptabilité et la qualité « AAAQ » (Availability, Accessibility, Acceptability, Quality). Les infrastructures de santé et les services de soins doivent être en nombre suffisant et accessibles à tous. L'éthique médicale doit être respectée, les programmes de santé doivent être appropriés sur le plan culturel, ce qui comprend les aspects liés au genre et aux différentes périodes de vie. Les services de santé doivent être de bonne qualité et fiables sur le plan scientifique. Les états sont contraints de ne pas entraver le droit à la santé ni de le violer. Ils doivent entreprendre des démarches pour garantir sa mise en œuvre effective.

Selon le Pacte international relatifs aux droits civils et politiques (ICCPR), tout individu a droit à la liberté personnelle et à la sécurité. Nul ne peut faire l'objet d'une détention arbitraire ou être privé de liberté, hormis pour les motifs définis et conformément aux procédures prévues par la loi, et de ce fait être soumis à un sevrage contraint (1966, art.9 & 10). La Convention de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés

fondamentales (CEDH), prévoit également le respect de la liberté; elle ne peut être restreinte que sur une base légale nationale. Conformément à la résolution de l'assemblée générale des Nations Unies 45/111 des Principes fondamentaux relatifs aux traitements des détenus (1990), les détenus ont les mêmes droits d'accès aux services de santé que les personnes en liberté.

Dans la classification des maladies qui fait référence actuellement, la dépendance est définie comme un « trouble psychique » (CIM-10 et DSM-IV-TR) et comprise comme une maladie avec des troubles bio-psycho-sociaux. En dépit de ces points de vue officiels et acceptés sur le plan international, la dépendance n'est souvent pas encore reconnue universellement comme une maladie, mais comme une faiblesse liée à sa propre responsabilité ou une faute d'ordre moral que l'on peut corriger par la « bonne volonté » et des mesures pédagogiques, sans recourir à une aide médicale. Une telle attitude est clairement désapprouvée.

Outre la volonté de faire du bien et de ne pas nuire, l'éthique moderne se concentre sur le respect de l'autonomie des patients et l'équité du partage des ressources. Cette approche est également valable pour les personnes avec une dépendance et inclut le « consentement éclairé » au traitement. Ce dernier est basé sur la capacité à comprendre et à décider sur un mode volontaire. En ce sens, le patient est le mandataire de son traitement et sa préférence ne doit pas nécessairement correspondre à celle du médecin, c'est la possibilité d'exprimer son choix de manière éthique qui fait foi. La méthadone et la buprénorphine figurent sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS pour le TBS. En dépit des conventions et des dispositions relatives aux droits de l'homme et au droit de la santé, ces droits fondamentaux sont souvent lésés ou non respectés et les personnes avec une dépendance sont stigmatisées. La stigmatisation est un processus dynamique qui conduit à la discrimination, la marginalisation et l'isolement social. C'est exactement ce processus pathologique contraire aux droits humains qui frêne l'accès aux réseaux de soins médicaux et psychosociaux.

## Recommandations

- Les droits humains internationaux qui s'appliquent en Suisse doivent être respectés afin de garantir les droits fondamentaux des personnes concernées [GCP].
- Une réflexion attentive autour de ces droits permet de mettre en évidence d'éventuelles lacunes du système de santé et de les combler [GCP].
- La compréhension des informations relatives à la maladie et au traitement de substitution est particulièrement importante, afin que les patients puissent prendre des décisions librement consenties [GCP].

## Références

Beauchamp TL, Childress JF (2001). Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University Press.

RS 0.810.1 Constitution de l'Organisation mondiale de la santé du 22 juillet 1946: [http://www.admin.ch/ch/f/rs/co\\_810\\_1.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/co_810_1.html)

RS 0.101 Convention du 4 novembre 1950 de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales (CEDH): [http://www.admin.ch/ch/f/rs/co\\_101.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/co_101.html)

RS 0.810.2 Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine (Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine): [http://www.admin.ch/ch/f/rs/o\\_810\\_2/index.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/o_810_2/index.html)

Déclaration universelle des droits de l'homme: <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/RESOLUTION/GEN/NR0/043/88/IMG/NR004388.pdf?OpenElement>

RS 0.103.1 Pacte international du 16 décembre 1966 relatif aux droits économiques, sociaux et culturels: [http://www.admin.ch/ch/f/rs/co\\_103\\_1.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/co_103_1.html)

RS 0.103.2 Pacte international du 16 décembre 1966 relatif aux droits civils et politiques: [http://www.admin.ch/ch/f/rs/co\\_103\\_2.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/co_103_2.html)

UN Committee on Economic, Social and Cultural Rights (CESCR), General Comment No. 14: The Right to the Highest Attainable Standard of Health (Art. 12 of the Covenant), 11 August 2000, E/C.12/2000/4: <http://www.unhcr.org/refworld/docid/4538838do.html>

United Nations General Assembly 68th Plenary Meeting 14 December 1990. Basic Principles for the Treatment of Prisoners. A/RES/45/111: <http://www.un.org/documents/ga/res/45/a45r111.htm>

WHO Model List of Essential Medicines 17th list (March 2011): [http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf)

## II Notions fondamentales des traitements basés sur la substitution (TBS)

### II 1 Portée/Impact du TBS

Le TBS doit contribuer à la compensation et à la stabilisation d'une dépendance. La baisse de la mortalité, l'amélioration de la santé, la réduction des risques d'apparition de maladies supplémentaires, l'amélioration des compétences sociales, de l'intégration et de la qualité de vie sont fondamentales. Par rapport à l'objectif d'abstinence des opioïdes, le TBS n'est pas à proprement parler curatif, même si une partie des personnes peuvent être accompagnées en ce sens. Le traitement des comorbidités somatiques et psychiques a quant à lui une visée curative, selon leur pronostic. Le TBS doit donc être adapté de manière à correspondre au mieux aux particularités physiques, psychiques et sociales du patient ainsi qu'à ses limites, pour permettre un suivi rassurant et optimal sur un long terme. Les avantages et les inconvénients de l'abstinence doivent faire l'objet d'une réflexion critique.

Parmi les inconvénients de la substitution, il faut prendre en compte les effets indésirables qui parfois ne se manifestent que lors d'un traitement prolongé (voir chapitre IV 6 *Traitement des effets indésirables*). A ce jour, les avantages d'un TBS prédominent largement sur les désavantages.

### II 2 Efficacité et critères de qualité

L'efficacité du TBS ne relève souvent pas directement d'une action thérapeutique spécifique.

Des effets assurément liés au TBS sont :

- Baisse de la mortalité [1-3].
- Amélioration de la qualité de vie [4-6].
- Maintien en traitement (taux de rétention et d'abandon) supérieur en comparaison à d'autres approches (à visée d'abstinence, non médicamenteuses) [7,9,13]. La méthadone est légèrement supérieure à la buprénorphine [8,12], et le taux de rétention avec la diacétylmorphine est légèrement supérieur à celui de la méthadone [10], mais des facteurs liés à la sélection peuvent jouer un rôle.
- Baisse de l'usage illicite d'opioïdes et de cocaïne [11-14].
- Baisse de la morbidité (par exemple : baisse de l'incidence du VIH, traitement de l'infection par le VHC), principalement par la réduction des méfaits liés à l'usage illicite d'opioïdes et de cocaïne et par les traitements des comorbidités somatiques et psychiques [14-16] (voir Chapitre IV 8 *Dimensions complémentaires à la substitution dans le cadre des TSB*).
- Baisse du taux de criminalité [10,14,17].
- Economie dépassant de plusieurs fois les coûts du traitement (frais judiciaires ou liés à la privation de liberté, coûts sanitaires et sociaux). La méthadone est légèrement supérieure à la buprénorphine [8,18], la diacétylmorphine semble plus rentable que la méthadone en termes de coûts efficacité [19].
- Bénéfices sur le déroulement de la grossesse et le développement du fœtus (voir chapitre V 3 *Grossesse*).

Les connaissances sur l'efficacité des TBS permettent de conclure, à la fois dans une perspective clinique et de santé publique, que ces traitements doivent être décentralisés, d'accès généralisé et facile. La baisse de mortalité à elle seule justifie une telle affirmation.

## II 3 Caractéristiques du traitement

Les facteurs favorables à la réussite du TBS sont complexes et dépendent de l'offre de la structure de soins (approche thérapeutique, choix du médicament de substitution, dosage, règlement pour la remise, fréquence des consultations, etc. et de caractéristiques telles que l'accès, les objectifs du traitement, l'engagement et l'expérience des soignants, etc.) et du degré de correspondance de cette offre aux caractéristiques du patient (âge, situation sociale, degré de la dépendance, etc.). Des dispositions générales sont problématiques, car il est essentiel d'adapter le traitement aux besoins individuels des patients [20-24].

En l'état actuel des connaissances, les résultats des traitements par les généralistes sont aussi satisfaisants que dans les centres spécialisés, mais des différences éventuelles dans les caractéristiques des patients ne sont pas prises en compte [25].

### Recommandations

- Le TBS par la méthadone, la buprénorphine et la diacétylmorphine peut être recommandé comme traitement de première intention efficace et efficient de la dépendance aux opioïdes [A].
- L'accès du TBS doit être rapide et généralisé [GCP].
- Le TBS est généralement un traitement de longue durée, il ne doit pas être limité dans le temps [A].
- Il est nécessaire de coordonner le « système de soutien somato-psycho-social » avec tous les partenaires : généralistes, pharmaciens, services d'addictologie, spécialistes en médecine interne et en psychiatrie, services d'assistance et d'aide sociale, organismes juridiques, répondants des projets occupationnels et de l'intégration professionnelle, proches et employeurs [GCP].

### Références

1. Gibson A, Degenhardt L, Mattick RP, Ali R, White J, O'Brien S. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality. *Addiction*. 2008;103:462-8.
2. Nordt C, Stohler R. Combined effects of law enforcement and substitution treatment on heroin mortality. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29:540-5.
3. Clausen T. Mortality is reduced while on opiate maintenance treatment, but there is a temporary increase in mortality immediately after starting and stopping treatment, a finding that may vary by setting. *Evid Based Med*. 2011;16:94-5.
4. Karow A, Verthein U, Pukrop R, Reimer J, Haasen C, Krausz M, Schäfer I. Quality of life profiles and changes in the course of maintenance treatment among 1,015 patients with severe opioid dependence. *Subst Use Misuse*. 2011;46:705-15.
5. Ponizovsky AM, Margolis A, Heled L, Rosca P, Radomislensky I, Grinshpoon A. Improved quality of life, clinical, and psychosocial outcomes among heroin-dependent patients on ambulatory buprenorphine maintenance. *Subst Use Misuse*. 2010;45:288-313.
6. Nosyk B, Guh DP, Sun H, Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Schechter MT, Anis AH. Health related quality of life trajectories of patients in opioid substitution treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2011;118:259-64.
7. Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *J Subst Abuse Treat*. 2005;28:321-9.
8. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, Fry-Smith A, Day E, Lintzeris N, Roberts T, Burls A, Taylor RS. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007;11:1-171.
9. Salamina G, Diecidue R, Vigna-Taglianti F, Jarre P, Schifano P, Bargagli AM, Davoli M, Amato L, Perucci CA, Faggiano F; VEdeTTE Study Group. Effectiveness of therapies for heroin addiction in retaining patients in treatment: results from the VEdeTTE study. *Subst Use Misuse*. 2010;45:2076-92.
10. Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Lauzon P, Guh D, Anis A, Schechter MT. Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *N Engl J Med* 2009;361:777-86.
11. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent Individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD003410.
12. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane*

Database Syst Rev. 2008(2):CD002207.

13. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD002209.
14. Teesson M, Mills K, Ross J, Darke S, Williamson A, Havard A. The impact of treatment on 3 years' outcome for heroin dependence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Addiction*. 2008;103:80-8.
15. Skeie I, Brekke M, Lindbaek M, Waal H. Somatic health among heroin addicts before and during opioid maintenance treatment: a retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2008;8:43.
16. Reimer J, Verthein U, Karow A, Schäfer I, Naber D, Haasen C. Physical and mental health in severe opioid-dependent patients within a randomized controlled maintenance treatment trial. *Addiction*. 2011;106:1647-55.
17. Oliver P, Keen J, Rowse G, Ewins E, Griffiths L, Mathers N. The effect of time spent in treatment and dropout status on rates of convictions, cautions and imprisonment over 5 years in a primary care-led methadone maintenance service. *Addiction*. 2010;105:732-9.
18. Farrell M, Wodak A, Gowing L. Maintenance drugs to treat opioid dependence. *BMJ*. 2012;344:e2823.
19. Nosyk B, Guh DP, Bansback NJ, Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Meikleham E, Schechter MT, Anis AH. Cost-effectiveness of diacetylmorphine versus methadone for chronic opioid dependence refractory to treatment. *CMAJ*. 2012;184:E317-28.
20. Trafton JA, Humphreys K, Harris AH, Oliva E. Consistent adherence to guidelines improves opioid dependent patients' first year outcomes. *J Behav Health Serv Res*. 2007; 34:260-71.
21. Magura S, Nwakeze PC, Kang SY, Demsky S. Program quality effects on patient outcomes during methadone maintenance: a study of 17 clinics. *Subst Use Misuse*. 1999;34:1299-324.
22. Gjersing L, Waal H, Caplehorn JR, Gossop M, Clausen T. Staff attitudes and the associations with treatment organisation, clinical practices and outcomes in opioid maintenance treatment. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:194.
23. Gerra G, Saenz E, Busse A, Maremmani I, Ciccocioppo R, Zaimovic A, Gerra ML, Amore M, Manfredini M, Donnini C, Somaini L. Supervised daily consumption, contingent take-home incentive and non-contingent take-home in methadone maintenance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:483-9.
24. Maremmani I, Pacini M, Lamanna F, Pani PP, Trogu M, Perugi G, Deltito J, Gerra G. Predictors for non-relapsing status in methadone-maintained heroin addicts. A long-term perspective study. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 2008;10:19-28.
25. Magura S, Lee SJ, Salsitz EA, Kolodny A, Whitley SD, Taubes T, Seewald R, Joseph H, Kayman DJ, Fong C, Marsch LA, Rosenblum A. Outcomes of buprenorphine maintenance in office-based practice. *J Addict Dis*. 2007;26:13-23.

## II 4 Cadre légal des TBS

### Généralités

La Loi fédérale sur les stupéfiants et les substances psychotropes (Loi sur les stupéfiants, LStup) requiert, outre les dispositions générales concernant la mise à disposition des stupéfiants, que les traitements par les stupéfiants de personnes dépendantes aux stupéfiants (traitements basés sur la substitution - TBS) soient soumis à une autorisation cantonale (LStup art. 3e, al. 1). Il en est de même pour les psychotropes (benzodiazépines par exemple), sauf en cas de disposition exceptionnelle.

Il existe trois modèles d'autorisations cantonales :

1. Le médecin cantonal attribue des autorisations individuelles au médecin pour chaque patient.
2. Le médecin cantonal attribue une autorisation générale au médecin, éventuellement après une formation sur le TBS ; la déclaration des patients en traitement est obligatoire.
3. Le médecin traitant réfère le patient à un centre spécialisé pour poser l'indication du TBS ; le cas échéant, l'autorisation est attribuée et le patient reprend le suivi auprès de son médecin traitant.

L'annexe 1, chapitre 8, de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance de soins (OPAS) mentionne explicitement que le « traitement de substitution en cas de dépendance aux opiacés » est une prestation obligatoire de l'assurance des soins. Les conditions et les prestations du médecin et du pharmacien sont listées.

## **Prescriptions**

La prescription des médicaments de substitution s'effectue sur une ordonnance de stupéfiants valable un mois. Elle peut être prolongée pour une durée maximale de trois mois, un usage courant dans le cadre du TBS. Dans ce cas, la durée précise du traitement doit figurer sur l'ordonnance. Les médecins ne peuvent prescrire des médicaments de substitution que pour les patients qu'ils ont eux-mêmes examinés (Ordonnance sur le contrôle des stupéfiants, OCStup art.44-47).

## **Traitements**

L'art. 6 de l'Ordonnance relative à l'addiction aux stupéfiants (OASup) liste les buts de la thérapie destinée aux personnes avec un trouble de l'addiction. Il s'agit de créer un lien thérapeutique, d'améliorer leur santé, notamment en réduisant les complications psychiques, physiques et sociales liées à l'usage des substances psycho-actives, de faire évoluer vers un usage de substances qui présentent un risque faible, d'amener à la réinsertion sociale et professionnelle et finalement, d'amener à l'abstinence de l'usage non autorisé des substances soumises à contrôle.

L'art. 8 liste les buts des TBS. Il s'agit d'éloigner la personne traitée du milieu de la drogue, de prévenir la criminalité liée à l'approvisionnement des substances illicites, de faire évoluer la personne traitée vers un usage de substances qui présentent un risque faible, d'amener la personne traitée à réduire les médicaments de substitution puis à s'en abstenir. Il est également mentionné que le traitement doit être conduit par des personnes qualifiées, notamment des médecins, des pharmaciens, des infirmiers, des travailleurs sociaux et des psychologues. Il peut être résidentiel ou ambulatoire.

L'art. 9 liste les indications à fournir pour obtenir l'autorisation cantonale, soit l'identité du médecin et du patient, ainsi que de l'adresse de la remise du traitement. Il n'est pas prévu de transmettre d'autres informations personnelles aux autorités (anamnèse de l'usage, situation sociale, procédures pénales).

## **Remise du traitement**

Le service cantonal de contrôle des produits thérapeutiques règle les possibilités de remise des médicaments de substitution. Leur remise se fait généralement dans les pharmacies, les services spécialisés, les hôpitaux et les cabinets médicaux. La remise dans les cabinets médicaux est possible seulement dans les cantons prévoyant la dispensation directe des médicaments par les médecins. Dans tous les cas, les médicaments doivent être étiquetés correctement (OCStup art. 55).

## **Cas particuliers**

Lorsqu'une personne avec une dépendance aux opioïdes commet un délit, le juge peut suspendre l'exécution de la peine au profit d'une mesure de traitement ambulatoire, conformément à l'art. 63 du Code pénal suisse. Le médecin qui conduit ce traitement est tenu d'informer le service d'exécution des peines de son évolution (art. 63a, al. 1 CPS).

Pour les mineurs, le contrat de traitement relève du droit strictement personnel. Le mineur capable de discernement peut donc conclure un tel contrat sans l'autorisation parentale, en particulier lorsque les coûts sont couverts par l'assurance maladie. Le mineur doit être capable de souscrire au traitement médical. Il doit saisir son importance et les conséquences lors de l'arrêt, et estimer ses avantages et ses risques. Le mineur s'engageant seul et de lui-même pour des examens et des traitements médicaux prend également les décisions relatives à la confidentialité médicale des éléments de son dossier.

## **Recommandations**

- Les conditions cadres sur le plan fédéral, ainsi que les dispositions cantonales extrêmement variables (lois cantonales, ordonnances, arrêtés de l'exécutif) sont à prendre en compte dans la conduite des TBS [GCP].
- Le médecin traitant doit s'informer des conditions cadres relatives aux TBS afin d'éviter toute poursuite judiciaire [GCP].
- Il est recommandé que le médecin traitant se forme dans la conduite des TBS et qu'il s'appuie sur un

## Références

RS 812.121 Loi fédérale du 3 octobre 1951 sur les stupéfiants et les substances psychotropes (Loi sur les stupéfiants, LStup): [http://www.admin.ch/ch/f/rs/c812\\_121.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/c812_121.html)

SR 812.121.1 Ordonnance du 25 mai 2011 sur le contrôle des stupéfiants (OCStup): [http://www.admin.ch/ch/f/rs/c812\\_121\\_1.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/c812_121_1.html)

RS 812.121.6 Ordonnance du 25 mai 2011 relative à l'addiction aux stupéfiants et aux autres troubles liés à l'addiction (Ordonnance relative à l'addiction aux stupéfiants, OASup): [http://www.admin.ch/ch/f/rs/c812\\_121\\_6.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/c812_121_6.html)

RS 832.112.31 Ordonnance du DFI sur les prestations dans l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie, Annexe 1: [http://www.admin.ch/ch/f/rs/832\\_112\\_31/app1.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/832_112_31/app1.html)

## III Prescription des médicaments de substitution

Tout agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  (ROM) peut être employé comme substitut de l'héroïne illicite agoniste des ROM. Seuls quelques uns parmi les nombreux agonistes connus à ce jour sont commercialisés et utilisés pour les TBS.

### III 1 Méthadone et buprénorphine

De très nombreuses études et un certain recul clinique documentent la substitution par la méthadone. Les données pour la buprénorphine sont elles relativement modestes et la méthadone reste donc dans une certaine mesure l'étalon-or.

Les réponses au traitement et les effets indésirables des deux médicaments varient considérablement d'un individu à l'autre. Il n'est pas possible de prioriser un médicament plutôt que l'autre auprès de groupes de patients donnés. La différence de prix est considérable, mais elle ne doit pas être une raison pour renoncer à un médicament par ailleurs mieux indiqué. Finalement, les deux médicaments figurent au catalogue des prestations de l'assurance maladie de base obligatoire. Il est possible de recourir à l'autre médicament en présence d'effets indésirables.

#### III 1.1 Méthadone

##### *Notions fondamentales*

La méthadone, de faible poids moléculaire, basique et lipophile, est un agoniste pur des récepteurs membranaires opioïdes  $\mu$  couplés à la protéine G (ROM), ainsi qu'un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA. La réponse à la méthadone dépend d'un grand nombre de facteurs prédéterminés génétiquement et soumis à un polymorphisme important (absorption, volume de distribution, métabolisme dépendant des isoenzymes du cytochrome P450 et des glycoprotéines responsables du transport (codées par le gène ABCB1), transfert des signaux dépendant des récepteurs dopamine<sub>2</sub>, fabrication des hétéromères du récepteur,  $\beta$ -Arrestin2 (désensibilisation, internalisation, recyclage et dégradation du récepteur) et probablement autres analogues) [1-4]. Les agonistes des ROM du système nerveux central ont longtemps été considérés comme les seuls responsables de l'euphorie et de la dépendance, cette simplification est exagérée au vu des connaissances actuelles.

La méthadone par voie orale présente une biodisponibilité relativement élevée (environ 80%). En raison de

son haut volume de distribution, seuls 2% restent dans l'espace plasmatique et 90% sont liés aux protéines (principalement à l'orosomucoïde ou alpha-1-glycoprotéine acide). Seule la fraction libre de la méthadone est responsable de son effet [1]. Le pic plasmatique et les effets maximaux surviennent environ trois heures après l'absorption orale [5]. La demi-vie plasmatique est de 25 heures (13 à 47h). La méthadone s'accumule lors de la prise quotidienne et un steady-state est atteint après une semaine environ (cinq à six demi-vies).

Habituellement, on utilise seulement le racémate ((R,S)-méthadone) en Suisse, alors que c'est la forme (R)-méthadone surtout qui exerce l'effet recherché pour la substitution. Les doses indiquées dans les présentes recommandations correspondent au racémate. Conformément à ce qui précède et aux expériences cliniques, le dosage de la (R)-méthadone (= lévométhadone) correspond à la moitié de la (R,S)-méthadone (1 mg (R)-méthadone  $\approx$  2mg (R,S)-méthadone).

Il est impossible de définir une dose létale ou une dose de sécurité pour la méthadone, dans la mesure où elles relèvent de facteurs individuels et environnementaux. Ainsi, une stimulation cérébrale élevée exercera un facteur protecteur, tandis que le repos ou la détente prédisposent à l'apparition de surdosage. Lors d'une prescription trop élevée du dosage initial de méthadone, le décès survient seulement après le deuxième ou le troisième jour d'administration en raison du phénomène d'accumulation.

Le métabolisme de la méthadone survient principalement dans le foie, mais le CYP19A1 (= aromatasase) extra hépatique intervient également [6]. Les métabolites inactifs et la méthadone non transformée sont majoritairement excrétés par voie rénale et biliaire. Le métabolisme est soumis à un grand polymorphisme génétique, qui lui-même varie aussi en fonction de l'origine ethnique.

Le CYP450 3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la méthadone [7]. Le CYP2B6 a une importance particulière en raison de sa sélectivité stéréospécifique. Les métaboliseurs lents de cette enzyme métabolisent plus lentement la (S)-méthadone qui bloque les canaux ioniques du potassium hERG plus fortement que la (R)-méthadone, avec pour conséquence une prolongation de l'intervalle QTc et une augmentation des risques de complications cardiaques [8]. Chez les patients qui ont un métabolisme rapide, le taux plasmatique d'une dose usuelle de méthadone diminue en l'espace de quelques heures pour atteindre un niveau inférieur à celui nécessaire pour la substitution.

Les interactions médicamenteuses significatives sur le plan clinique sont souvent liées aux enzymes du CYP450. L'induction du cytochrome conduit à une réduction du taux plasmatique de la méthadone et son inhibition à une augmentation.

Les effets indésirables de la méthadone correspondent à ceux des autres opioïdes. Les plus importants sur le plan clinique sont la dépression respiratoire, le ralentissement de la motilité gastro-intestinale, avec comme conséquences une constipation et des nausées chroniques, l'hypersudation et rarement, mais dangereux, le trouble de la conduction cardiaque (prolongation de l'intervalle QTc, Torsade de Pointes). L'expérience clinique a montré que les symptômes de sevrage après un traitement prolongé de méthadone n'étaient pas plus marqués que lors d'un traitement par l'héroïne. En revanche, les sevrages de l'héroïne illicite semblent plus légers, dans la mesure où la quantité absorbée avant le sevrage est en général inférieure [9]. Les symptômes du sevrage de méthadone atteignent leur pic le troisième jour suivant l'arrêt et durent en général quelques jours de plus.

En cas de traitement prolongé, des troubles endocriniens peuvent apparaître (entre autres : gynécomastie, aménorrhée, galactorrhée, impuissance, ostéoporose, anhédonie et dysphorie) [10]. Des troubles cognitifs et psychomoteurs ont été décrits. L'hyperalgie est relativement fréquente [11]. Des modifications morphologiques et fonctionnelles du cerveau ont été rapportées [12], mais leur importance clinique reste à définir.

## **Recommandations**

➔ Les contre-indications absolues au traitement de méthadone sont les réactions allergiques à la substance active ou aux composants de la préparation. La vigilance est de mise en cas d'hypertension intracrânienne, d'insuffisance respiratoire chronique sévère, de troubles respiratoires fonctionnels ou de l'échange gazeux, d'abdomen aigu, d'insuffisance hépatique et rénale, d'hyperthyroïdie, de porphyrie hépatique

aiguë, d'atteinte des voies biliaires, de pancréatite, de maladies obstructives et inflammatoires des intestins (recto colite ulcéro hémorragique par exemple), de névralgie, de migraine, d'hypotension hypovolémique, d'hypertrophie de la prostate avec rétention urinaire et de prise simultanée d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (augmentation de l'effet ; le danger avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase agréés en Suisse est toutefois faible, à l'exception de la sélégiline, un inhibiteur utilisé pour le traitement antiparkinsonien) [GCP].

- L'interruption du TBS présente un risque de reprise de l'usage d'opioïdes illicites et de décompensation qui doit cliniquement être mis en balance avec les risques liés aux TBS. La notion de contre-indication absolue doit donc être relativisée. Un arrêt soudain doit absolument être évité [GCP].
- La comorbidité psychiatrique n'est pas une contre-indication [A].
- Lors de prise simultanée de médicaments également métabolisés par le cytochrome P450, l'adaptation du dosage du médicament de substitution se fait cliniquement. Il est recommandé de consulter un tableau actualisé des interactions avant de prescrire des médicaments supplémentaires. Le risque de sous ou de surdosage est plus important au début et à l'arrêt de la comédication, particulièrement lorsque les changements ont lieu en dehors de la consultation médicale (sur l'initiative du patient). Une adaptation préventive de la dose n'est pas recommandée en raison des variations interindividuelles importantes du métabolisme [B].

## Références

1. Vendramin A, Sciacitano AM. Pharmacology and Neurochemistry of Methadone. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2009;11:11-28.
2. Oneda B, Crettol S, Bochud M, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Monnat M, Preisig M, Eap CB.  $\beta$ -Arrestin2 influences the response to methadone in opioid-dependent patients *Pharmacogenomics J.* 2011;11:258-66.
3. Crettol S, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Gothuey I, Monnat M, Déglon JJ, Preisig M, Eap CB. Association of dopamine and opioid receptor genetic polymorphisms with response to methadone maintenance treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:1722-7.
4. Milan-Lobo L, Whistler JL. Heteromerization of the  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid receptors produces ligand-biased antagonism and alters  $\mu$ -receptor trafficking. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;337:868-75.
5. Savvas SM, Somogyi AA, White JM. The effect of methadone on emotional reactivity. *Addiction.* 2012;107:388-92.
6. Lu WJ, Bies R, Kamden LK, Desta Z, Flockhart DA. Methadone: a substrate and mechanism-based inhibitor of CYP19 (aromatase). *Drug Metab Dispos.* 2010;38:1308-13.
7. Shiran MR, Lennard MS, Iqbal MZ, Lagundoye O, Seivewright N, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Contribution of the activities of CYP3A, CYP2D6, CYP1A2 and other potential covariates to the disposition of methadone in patients undergoing methadone maintenance treatment. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67:29-37.
8. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:719-28.
9. Gossop M, Strang J. A comparison of the withdrawal responses of heroin and methadone addicts during detoxification. *Br J Psychiatry.* 1991; 158:697-9.
10. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain.* 2009;25:170-5.
11. Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W. Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy. *J Pain.* 2012;13:401-9.
12. Upadhyay J, Maleki N, Potter J, Elman I, Rudrauf D, Knudsen J, Wallin D, Pendse G, McDonald L, Griffin M, Anderson J, Nutile L, Renshaw P, Weiss R, Becerra L, Borsook D. Alterations in brain structure and functional connectivity in prescription opioid-dependent patients. *Brain.* 2010;133:2098-114.

## Site internet

CYP450-Interaktionstabelle: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>

## III 1.2 Buprénorphine

### Notions fondamentales

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes  $\mu$  (ROM) et un antagoniste des récepteurs opioïdes  $\kappa$  (ROK). Ses effets sur les ROM (euphorie par exemple) sont donc plus faibles que ceux occasionnés par des agonistes purs (morphine, méthadone par exemple). L'importance clinique de l'effet antagoniste ROK n'est pas claire. L'activation des ROK serait liée à une humeur dysphorique et l'antagonisme une stabilisation de l'humeur. Le système ROK joue apparemment un rôle significatif dans l'apparition et l'entretien des mécanismes de l'addiction [1].

La buprénorphine possède également un effet agoniste partiel faible sur les récepteurs opioïdes du peptide nociceptine/orphanine FQ (RNOP anciennement appelés récepteur opioïde Like 1 - ORL1). Des expériences chez les primates ont montré que l'agonisme simultané des RNOP et des ROM pouvait augmenter l'effet analgésique sans accentuer la dépression respiratoire [2]. On suppose que cette interaction RNOP/ROM modère également l'usage problématique d'autres substances [3].

En raison d'une extraction importante lors du premier passage hépatique, la buprénorphine est inefficace lorsqu'elle est avalée. L'administration sublinguale permet de contourner l'effet first-pass et de maintenir un faible dosage.

La buprénorphine est transformée en métabolites actifs dans le foie : la norbuprénorphine, la buprénorphine-3-glucuronide et la norbuprénorphine-3-glucuronide [4]. La buprénorphine et la norbuprénorphine sont majoritairement éliminées par les selles (jusqu'à 80%), après la glucuroconjugaison et l'excrétion biliaire selon le circuit entéro-hépatique. Le reste est éliminé par voie rénale.

La buprénorphine présente une demi-vie plasmatique courte, mais une longue demi-vie de liaison aux récepteurs. Il est donc possible de prendre une triple dose tous les trois jours. Mais les patients préfèrent en général une prise quotidienne.

L'arrêt d'un traitement prolongé entraîne un sevrage modéré ou faible. L'affinité de la buprénorphine sur les ROM dépasse celle de l'héroïne et de la méthadone ; la buprénorphine bloque ainsi l'effet d'opioïdes additionnels. Des opioïdes pris dans un délai récent sont déplacés par la buprénorphine, ce qui peut entraîner un sevrage. La buprénorphine à haut dosage peut diminuer le craving de cocaïne.

La courbe dose-réponse de la buprénorphine est plate et des dosages supérieurs à 32 mg/jour n'ont pas d'effet dépresseur additionnel sur la respiration, ce qui est décrit comme l'effet plafond (ceiling-effect) [5]. La buprénorphine présente donc une marge de sécurité thérapeutique plus avantageuse (faible risque d'intoxication) que les agonistes purs des ROM. Une induction rapide en l'espace de deux jours est donc appropriée, elle a fait ses preuves sur le plan clinique. Dans les essais cliniques non randomisés, les fonctions psychomotrices et cognitives étaient moins affectées sous buprénorphine que sous méthadone. Cette différence n'a pas été montrée dans les études randomisées [6]. La buprénorphine semble avoir moins d'effet sur les fonctions sexuelles que par la méthadone : l'hypogonadisme et les troubles érectiles sont moins fréquents chez les hommes avec un traitement de buprénorphine [7,8].

La buprénorphine présente un profil favorable en termes d'interactions médicamenteuses. Bien qu'elle soit métabolisée plusieurs fois par le CYP450 3A4, d'autres enzymes contribuent également à sa destruction (CYP 2C8), rendant ainsi son métabolisme relativement insensible au blocage de la dégradation enzymatique. La buprénorphine est elle-même un inhibiteur du CYP 3A4 et 2D6, mais les concentrations plasmatiques thérapeutiques sont trop faibles pour exercer un effet significatif. Combinée à d'autres médicaments sédatifs, en particulier les benzodiazépines et l'alcool, la buprénorphine présente un risque de dépression respiratoire. Le risque est accentué lors de prise intraveineuse de buprénorphine (pic plasmatique rapidement atteint). L'usage régulier de la cocaïne peut diminuer la concentration de buprénorphine [9]. La buprénorphine coûte plus cher que la méthadone.

## Recommandations

- Les réactions allergiques à la substance active sont des contre-indications absolues à la buprénorphine. La vigilance est de mise lors d'insuffisances respiratoire chronique et hépatique sévères [A].
- La combinaison de buprénorphine avec des agonistes purs des ROM (en principe possible) ou des inhibiteurs de la monoamine-oxydase est déconseillée [GCP].
- La buprénorphine est une alternative au traitement de substitution par la méthadone, en particulier lorsque les effets indésirables de la méthadone dépassent les bénéfices [B].
- Lors de prolongation dangereuse de l'intervalle QTc avec la méthadone, un changement pour la buprénorphine peut être recommandé [B].

## Références

1. Butelman ER, Yuferov V, Kreek MJ.  $\kappa$ -opioid receptor/dynorphin system: genetic and pharmacotherapeutic implications for addiction. *Trends Neurosci.* 2012 Jun 16. [Epub ahead of print].
2. Cremeans C, Gruley E, Kyle D, Ko MC. Roles of Mu Opioid Receptors and Nociceptin/Orphanin FQ Peptide Receptors in Buprenorphine-Induced Physiological Responses in Primates. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012 Jun 28. [Epub ahead of print].
3. Zaveri NT. The nociceptin/orphanin FQ receptor (NOP) as a target for drug abuse medications. *Curr Top Med Chem.* 2011;11:1151-6.
4. Brown SM, Holtzman M, Kim T, Kharasch ED. Buprenorphine metabolites, buprenorphine-3-glucuronide and norbuprenorphine-3-glucuronide, are biologically active. *Anesthesiology.* 2011;115:1251-60.
5. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, Mercadante S, Morlion B, Raffa RB, Sabatowski R, Sacerdote P, Torres LM, Weinbroum AA. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract.* 2010;10:428-50.
6. Rapeli P, Fabritius C, Kalska H, Alho H. Cognitive functioning in opioid-dependent patients treated with buprenorphine, methadone, and other psychoactive medications: stability and correlates. *BMC Clin Pharmacol.* 2011;11:13.
7. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Int J Androl.* 2009;32:131-9.
8. J.Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmüller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:203-6.
9. McCance-Katz EF, Rainey PM, Moody DE. Effect of cocaine use on buprenorphine pharmacokinetics in humans. *Am J Addict.* 2010;19:38-46.

### III 1.3 Indications différenciées : méthadone ou buprénorphine ?

#### Notions fondamentales

D'après les méta-analyses, la buprénorphine et de la méthadone administrées à dosage adéquat se différencient à peine en termes d'efficacité et de taux de réussite. Les études comparatives ont montré qu'une proportion plus importante de patients sous buprénorphine abandonnait le traitement durant la première semaine de traitement. Les auteurs ont attribué cet effet à une induction trop lente. Il n'est pas possible de proposer une formule de conversion pour le passage d'un médicament à l'autre, parce que les deux présentent de grandes variabilités individuelles et que la relation dose-réponse entre un agoniste pur et un agoniste partiel n'est pas linéaire. Le dosage adéquat lors d'un changement de traitement d'un agoniste pur vers un agoniste partiel et inversement doit donc être déterminé cliniquement.

Même si les coûts de la buprénorphine sont plus élevés que pour la méthadone, le rapport coût/efficacité est établi pour les deux [1].

### Avantages potentiels de la méthadone :

- Le traitement peut être débuté sans délai après la dernière prise d'héroïne.
- L'expérience clinique est conséquente, notamment pour débiter et adapter le dosage.

### Avantages potentiels de la buprénorphine :

- A dosage thérapeutique, la buprénorphine induit nettement moins de prolongation de l'intervalle QTc que la méthadone [2].
- L'expérience clinique montre que la buprénorphine peut être introduite rapidement et de manière sûre avec un dosage d'attaque allant jusqu'à 32 mg le premier jour, après une première prise d'essai de 2 mg. Dès le deuxième jour, le dosage d'entretien (ou de stabilisation) de l'ordre de 16 mg/j est instauré.

### Recommandations

- Les patients doivent être systématiquement et dûment informés sur les aspects suivants de leur traitement : effets recherchés et effets indésirables, possibilités d'interactions, importance d'une absorption régulière, risques liés à l'usage de substances non prescrites [GCP].
- Il n'est pas possible de recommander de manière préférentielle un TBS par la buprénorphine ou par la méthadone. Il n'existe pas de données qui permettraient de préconiser l'un ou l'autre des médicaments auprès d'un groupe de patients donné [GCP].
- La prolongation de l'intervalle QTc constitue la seule exception. Dans ce cas, prioriser le traitement par la buprénorphine [A].
- En cas de difficultés trop importantes avec l'un des deux médicaments en raison des effets indésirables, il est possible de prescrire l'autre [GCP].
- En cas de résultat insatisfaisant avec les deux médicaments, la substitution par la morphine « off label use » [B] ou par l'héroïne [B] peut être justifiée.
- Le changement de la buprénorphine pour la méthadone est aisé. Attention à l'accumulation des effets, puisque l'effet de la buprénorphine (également partiellement antagoniste) peut durer jusqu'à 96 heures [B].
- Le changement de la méthadone pour la buprénorphine est plus délicat. Pour un dosage de méthadone inférieur à 30 mg, un délai suffisamment long (> 24 heures) entre la dernière prise de méthadone et la première administration de buprénorphine permet une conversion généralement aisée. Pour un dosage de méthadone entre 30 à 50 mg, un traitement symptomatique est recommandé (agonistes des récepteurs adrénergiques alpha 2, clonidine). Pour les dosages supérieurs, il est recommandé d'effectuer la conversion en milieu hospitalier [GCP].
- Le dosage adéquat après un changement (de la méthadone vers la buprénorphine et inversement) est déterminé cliniquement. Il n'y a pas de formule de conversion [GCP].

### Références

1. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, Fry-Smith A, Day E, Lintzeris N, Roberts T, Burls A, Taylor RS. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assess.* 2007;11:1-171.
2. Wedam EF, Bigelow GE, Johnson RE, Nuzzo PA, Haigney MC. QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2007;167:2469-75.

## III 2 Diacétylmorphine et morphine orale à libération prolongée (Slow release oral morphin - SROM)

### Notions fondamentales

L'emploi de diacétylmorphine (Heroin® Bayer) et de morphine relève d'une longue tradition. Entre 1912 et 1923, des cliniques aux Etats-Unis prescrivait ces deux médicaments par voie parentérale pour substituer l'usage de substances illicites. En dépit des résultats positifs (baisse de l'usage illicite et du taux de criminalité), un arrêté fédéral en 1923 a imposé leur fermeture [1]. L'Heroin® fut alors complètement interdite dans la majorité des pays, à l'exception de la Grande Bretagne où la prescription de diacétylmorphine resta autorisée. C'est seulement dans les années 1960 que Vincent Dole et Mary Nyswander ont relancé le débat sur la substitution et que le traitement de méthadone put démarrer [2]. Sous l'effet de la pression internationale, la substitution par la méthadone prédomina également en Grande Bretagne, même si le traitement par l'héroïne restait possible.

La diacétylmorphine et la morphine diffèrent grandement du point de vue de leurs effets indésirables en cas d'administration par voie intraveineuse. Les effets indésirables de la morphine à dosage plus élevé augmentent nettement, mais ce n'est pas le cas pour la diacétylmorphine [3]. Ces différences s'atténuent en grande partie lors d'absorption orale, car la 6-monoacétylmorphine est à peine détectable dans le sang après l'absorption orale de diacétylmorphine, cependant le bénéfice de la morphine est alors supérieur [4].

### Références

1. Terry CE, Pellens M. Opium Problem (Patterson Smith Reprint Series In Criminology, Law Enforcement, And Social Problems. Publication No. 115). Glen Ridge, NJ: Patterson Smith;1970.
2. Dole VP, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride. JAMA. 1965;193:646-50.
3. Haemmig RB, Tschacher W. Effects of high-dose heroin versus morphine in intravenous drug users: A randomised double-blind crossover study. J Psychoactive Drugs. 2001;33:105-10.
4. Perger L, Rentsch KM, Kullak-Ublick GA, Verotta D, Fattinger K Oral heroin in opioid-dependent patients: pharmacokinetic comparison of immediate and extended release tablets. Eur J Pharm Sci. 2009;36:421-32.

### III 2.1 Diacétylmorphine

#### Notions fondamentales

Le traitement par la diacétylmorphine (traitement avec prescription d'héroïne, HeGeBe) présente deux particularités : le médicament de substitution, la diacétylmorphine, est une « stupéfiants interdit » (LStup, art. 8) et c'est la voie intraveineuse qui est prévue pour son administration. L'« héroïne de rue » est ainsi substituée par une forme pharmaceutique et pure d'héroïne.

Le traitement de substitution par l'héroïne a débuté en 1994 en Suisse dans le cadre d'une cohorte nationale, suite à l'évolution insatisfaisante d'une proportion cliniquement significative de patients [1]. Cette expérience fut concluante [2,3] et la substitution par la diacétylmorphine a été reconnue comme une forme de traitement et inscrite dans la loi suite à la révision de la Loi sur les stupéfiants en 2008. Davantage d'informations sont disponibles sur le site internet de l'Office fédéral de la santé publique [4].

Entre temps, des résultats provenant d'autres pays également démontrent qu'un TBS par la diacétylmorphine permettait de réduire l'usage de substances illicites, la mortalité et la morbidité, ainsi que le comportement délictueux [5-7].

## Cadre légal du traitement

La diacétylmorphine figure parmi les « stupéfiants interdits » par la loi (LStup art. 8, al. 1b). La culture, la fabrication, l'importation ou la commercialisation sont interdites. L'Office fédéral de la santé publique est habilité à autoriser exceptionnellement la diacétylmorphine pour un usage médical limité (LStup art. 8, al. 5). Cette autorisation n'est remise qu'à des centres spécialisés (importation, conditionnement et distribution : entreprise DiaMO, remise dans les centres HeGeBe). L'Office fédéral de la santé publique délivre les autorisations aux institutions, aux médecins et aux patients. Il exerce la surveillance sur les institutions et procède à des contrôles en collaboration avec les autorités cantonales compétentes (LStup art. 3e, al. 3, OCStup art. 6, OASup art. 10-25).

En principe, le personnel de l'institution observe visuellement la prise de diacétylmorphine. L'Ordonnance relative à l'addiction aux stupéfiants prévoit cependant la remise de deux doses journalières maximum aux patients stabilisés (OASup art. 13). L'évaluation de l'indication pour la remise de la diacétylmorphine au patient relève du responsable de l'institution.

## Aspects pharmacologiques

La diacétylmorphine est un agoniste pur des opioïdes. Elle est disponible sous forme injectable (solution hydrochloride) ou en comprimés dans les centres spécialisés. Après injection intraveineuse, la diacétylmorphine est détectable durant une brève période seulement. Elle a une demi-vie de quelques minutes et est rapidement métabolisée en 6-monoacétylmorphine dans le système nerveux central et les organes périphériques par dissociation d'un premier groupe d'acide acétique. Avec une demi-vie de 20 minutes environ, un deuxième groupe est dissocié pour former le métabolite actif, la morphine, dont la demi-vie plasmatique est d'environ trois heures [8]. Les effets au niveau du système nerveux central sont dus à l'interaction des métabolites avec les ROM. Pour les étapes concernant la métabolisation de la morphine, voir Chapitre III 2.2 *Slow release oral morphine* (SROM).

La diacétylmorphine injectée par voie intraveineuse produit un effet rapide et, en comparaison aux TBS par voie orale, elle présente un risque plus important de désaturation dangereuse d'oxygène [9]. C'est pourquoi, il faut soigneusement balancer le pour et le contre d'une substitution par la diacétylmorphine intraveineuse et un traitement oral. Une injection plus lente peut cependant atténuer la rapidité de l'effet et son pic maximal.

En Suisse, outre la forme lyophilisée pour l'utilisation par voie injectable de la diacétylmorphine, il existe aussi deux formes galéniques différentes pour l'administration par voie orale : les comprimés de Diaphin® IR 200 à action immédiate et les comprimés pelliculés Diaphin® SR 200 à effet retardé. La Diaphin® IR 200 peut produire, en l'espace d'une demi-heure, une sensation que les patients décrivent comme un « flash » adouci. En raison de sa métabolisation rapide, on ne constate pas de dosages sanguins significatifs de diacétylmorphine ou de 6-monoacétylmorphine, même lors d'administration de dosages élevés [10]. La biodisponibilité du métabolite actif morphine est de l'ordre de 56-61% après la prise orale de diacétylmorphine. En raison de l'effet retardé de la Diaphin® SR 200, très peu, voire aucune sensation d'invasion subjective n'est perçue [11].

En raison de la courte demi-vie plasmatique de la diacétylmorphine et de ses métabolites actifs (6-monoacétylmorphine, morphine, 6-glucuronide de morphine), la diacétylmorphine par voie injectable ne semble a priori pas particulièrement appropriée au traitement de substitution, où l'on recherche plutôt un effet prolongé. Des dosages très élevés permettent d'éviter la baisse du niveau plasmatique, de réduire la vitesse d'apparition des symptômes de manque et de prolonger l'intervalle entre les prises. Mais l'administration répétée (deux à trois fois par jour au minimum) de diacétylmorphine reste nécessaire. L'administration complémentaire d'opioïdes à plus longue durée d'action (Diaphin® SR 200 ou méthadone) permet aussi d'éviter l'apparition des symptômes de manque.

La diacétylmorphine n'interagit pas avec les ROM. Ce sont les métabolites actifs 6-monoacétylmorphine, morphine et 6-glucuronide de morphine qui se lient aux ROM et produisent les effets recherchés équivalents à ceux des autres opiacés. Les différences surviennent sur le plan pharmacocinétique, particulièrement en raison des formes d'administration (intraveineuse, intramusculaire, orale). Les différences pharmacodynamiques sont peu marquées. Le fait de souhaiter ressentir ou pas l'effet des opiacés dépend en

grande partie des représentations et des attentes subjectives. Tout comme dans la prise illicite, le patient souhaite en général ressentir les effets positifs de son médicament sur le plan du système nerveux central (euphorie, « flash », bien-être accru).

### **Indications au traitement**

Conformément à l'Ordonnance relative à l'addiction aux stupéfiants (OASup art. 10), le patient doit présenter les critères d'admission suivants :

- avoir 18 ans révolus ;
- présenter une dépendance grave à l'héroïne depuis deux ans au moins ;
- avoir suivi sans succès ou interrompu au moins deux fois un autre traitement ambulatoire ou résidentiel reconnu ;
- présenter des troubles psychiques, physiques ou sociaux qui peuvent être attribués à l'usage des stupéfiants.

Les expériences de traitement préalable incluent les traitements à visée d'abstinence ou les TBS par d'autres opioïdes. Le TBS est considéré comme sans succès lorsque, en dépit d'une conduite et d'un dosage appropriés, un usage concomitant d'héroïne illicite ou des effets indésirables du médicament prescrit sont présents. Le désir impérieux ou irrésistible pour l'injection intraveineuse peut également être une indication pour un TBS par l'héroïne.

### **Situations cliniques particulières**

Lorsque l'accès veineux est difficile, l'administration intramusculaire de diacétylmorphine peut exceptionnellement être indiquée. Il s'agit d'une prescription « off-label ». Pour plus d'informations : [www.ssam.ch](http://www.ssam.ch) : Archive / Substitution d'opioïdes / Recommandations pour HeGeBe (en allemand seulement).

Une méta-analyse Cochrane a montré que la double prescription de diacétylmorphine par voie intraveineuse et de la méthadone présentait davantage de bénéfices que la méthadone seule auprès des usagers de longue date réfractaires au traitement. Elle réduisait l'usage de substances illicites, le comportement délictueux et les incarcérations et augmentait la rétention en traitement [12]. L'apparition plus fréquente d'effets indésirables sous diacétylmorphine limite cependant son indication.

Il n'existe pas de données sur le traitement combiné de diacétylmorphine injectable avec d'autres agonistes opioïdes oraux de longue durée d'action. On peut cependant s'attendre à des résultats comparables.

Comme pour d'autres TBS, la comorbidité psychiatrique n'est pas une contre-indication à la diacétylmorphine. Le contexte actuel du traitement avec un suivi très rapproché permet de renforcer l'adhérence et d'agir dans le sens d'une évolution favorable même en cas de comorbidités complexes.

### **Recommandations**

- La diacétylmorphine est recommandée pour le TBS lorsque les réponses aux traitements par voie orale (préalables ou en cours) présentent des résultats insatisfaisants [A].
- Parmi les résultats insatisfaisants on considère surtout la poursuite de l'usage d'héroïne illicite en dépit d'un TBS oral bien conduit et le besoin irrésistible d'un usage par voie intraveineuse. Les centres HeGeBe sont à disposition pour tout conseil [GCP].
- Des réactions allergiques au principe actif et une insuffisance respiratoire sévère sont des contre-indications absolues au traitement par la diacétylmorphine [GCP].
- Un traitement combiné de diacétylmorphine et de méthadone est possible. Il peut atténuer l'importance de la fluctuation des concentrations plasmatiques [GCP].

## Références

1. Stimson GV. AIDS and injecting drug use in the United Kingdom, 1987-1993: the policy response and the prevention of the epidemic. *Soc Sci Med.* 1995;41:699-716.
2. Rehm J, Gschwend P, Steffen T, Gutzwiller F, Dobler-Mikola A, Uchtenhagen A. Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *Lancet.* 2001;358:1417-23.
3. Rihs-Middel M, Hämmig R, Jacobshagen N. Swiss Federal Office of Public Health: Heroin-assisted Treatment – Work in Progress. Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern. 2005.
4. Bundesamt für Gesundheit. Substitutionsgestützte Behandlung mit Diacetylmorphin (Heroin): <http://www.bag.admin.ch/themen/drogen/00042/00629/00799/index.html?lang=de>
5. Van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, Koeter MW, van Zwielen BJ, van Ree JM. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ.* 2003;327:310.
6. Blanken P, Hendriks VM, Koeter MW, van Ree JM, van den Brink W. Matching of treatment-resistant heroin-dependent patients to medical prescription of heroin or oral methadone treatment: results from two randomized controlled trials. *Addiction.* 2005;100:89-95.
7. Haasen C, Verthein U, Degkwitz P, Berger J, Krausz M, Naber D. Heroin-assisted treatment for opioid dependence: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2007;191:55-62.
8. Fachinformation DiaMo Narcotics, Sept. 2010
9. Stoermer R, Drewe J, Dursteler-Mac Farland KM, Hock C, Mueller-Spahn F, Ladewig D, Stohler R, Mager R. Safety of injectable opioid maintenance treatment for heroin dependence. *Biol Psychiatry.* 2003;54:854-61.
10. Girardin F, Rentsch KM, Schwab MA, Maggiorini M, Pauli-Magnus C, Kullak-Ublick GA, Meier PJ, Fattinger K. Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74:341-52.
11. Perger L, Rentsch KM, Kullak-Ublick GA, Verotta D, Fattinger K. Oral heroin in opioid-dependent patients: pharmacokinetic comparison of immediate and extended release tablets. *Eur J Pharm Sci.* 2009;36:421-32.
12. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD003410.

### III 2.2 Slow release oral morphin - Morphine orale à libération prolongée (SROM)

#### Notions fondamentales

La morphine est un agoniste pur des ROM. Elle est principalement métabolisée dans le foie où elle est transformée en 3-glucuronide de morphine, un métabolite inactif, et en 6-glucuronide de morphine, un métabolite actif en plus faibles quantités, avec une courte demi-vie de 2-4 heures. Les glucuronides suivent le cycle entéro hépatique et 90% sont éliminés par voie urinaire dans les 24 heures. Il est possible d'atteindre une concentration plasmatique stable avec une prise quotidienne unique de morphine à libération prolongée. Comme la morphine est métabolisée à 95% par glucuroconjugaison hépatique, les interactions médicamenteuses sont très rares. De par sa courte demi-vie plasmatique, le risque d'accumulation est faible lors de l'induction du traitement [1,2].

D'après les études comparant la morphine à libération prolongée et la méthadone, l'efficacité est semblable, la satisfaction des patients est supérieure avec la SROM [3]. La plupart des études sur l'emploi de la SROM pour les traitements de substitution ont été effectuées sans groupe contrôle auprès d'un nombre restreint de patients et sur une courte période. Une étude récente auprès d'un plus grand nombre de patients a montré une efficacité comparable de la SROM et de la méthadone (résultats non publiés) [4]. A ce jour, la SROM n'est pas encore admise comme médicament de substitution. Des difficultés de remboursement par les caisses maladies peuvent survenir lors de la prescription « off-label ».

## Recommandations

- Lors d'intolérance à la méthadone et à la buprénorphine, ou dans d'autres situations médicales (broncho pneumopathie obstructive chronique BPCO, prolongation de l'intervalle QTc par exemple), le TBS par la morphine orale à libération prolongée (SROM) peut être une option [GCP]. La prescription est « off-label ».
- Il existe une formule de conversion pour passer du traitement de méthadone vers celui de morphine à libération prolongée. Quand le métabolisme de la méthadone est normal (métaboliseurs rapides ou « rapid metabolizer »), le facteur de conversion pour une dose équivalente de morphine orale à libération prolongée se situe entre 6-8. Quand le métabolisme de méthadone est ultra rapide (« ultra-rapid metabolizer »), le facteur de conversion est nettement inférieur [GCP].

## Références

1. Borg L, Kravets I, Kreek MJ. The pharmacology of long-acting as contrasted with short-acting opioids. In: Ries Principles 2009; p 117-131.
2. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician. 2008;11(2 Suppl):S133-53.
3. Kastelic A, Dubajic G, Strbad E. Slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid addicts intolerant to methadone or with inadequate withdrawal suppression. Addiction. 2008;103:1837-46.
4. ClinicalTrials.gov. Morphine Slow-release capsules in substitution therapy. 2010: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01079117>

### III 3 Tableau comparatif de la méthadone, buprénorphine et SROM

	Méthadone	Buprénorphine	SROM
<b>Effet opioïde</b>			
Effet sur les récepteurs	agoniste pur des ROM et ROK	agoniste partiel des ROM et antagoniste des ROK	agoniste pur des ROM et ROK
Efficacité comme médicament de substitution	très bonne	très bonne	très bonne
Dysphorie / effet sédatif	possible	non décrit	possible
Sevrage en cas d'interruption soudaine	sévère	modéré	sévère
Développement de la tolérance	rapide, importante	modéré	rapide, importante
Marge de sécurité thérapeutique	au début : faible ; après l'apparition de la tolérance : grande	grande	au début : faible ; après l'apparition de la tolérance : grande
Dose létale	Pas entièrement connue, relève de plusieurs facteurs (également individuels). Pour des personnes non tolérantes : 1 mg/kg certainement déjà très dangereux ; en cas de tolérance modérée : environ cinq fois la dose de substitution	non décrite	inconnue

Tolérance croisée avec d'autres opioïdes	présente	présente	présente
Effet sur l'usage de cocaïne	le dosage élevé peut réduire le craving	le dosage élevé peut réduire le craving	le dosage élevé peut réduire le craving
<b>Métabolisme</b>			
Effet first-pass	faible, prise orale	élevé, d'où la prise sublinguale et l'absence de risque d'intoxication en l'avalant	moyenne, biodisponibilité 30-60%, prise orale
Demi-vie plasmatique	25 h (13-47h)	2-5 h, courte, mais longue demi-vie de liaison au récepteur (environ 72 h)	2-4 h, courte, mais libération continue sur 24 h
Délai pour parvenir au pic plasmatique	4 h	1.5 h	2-6 h
Interactions	avec de nombreux médicaments, en particulier médicaments psychotropes (CYP 450 3A4, 2B6 et 2D6)	peu nombreuses ; baisse de la concentration lors d'usage régulier de cocaïne	peu nombreuses
Variabilité individuelle	élevée	faible	faible
<b>Effets indésirables</b>			
Dépression respiratoire en cas de surdosage	en l'absence de tolérance : danger important en raison de marge thérapeutique faible  lors de tolérance (particulièrement en cas de substitution) : peu de danger  (Attention : prise simultanée d'alcool et de benzodiazépines)	effet plafond, pas de risque  (Attention : prise simultanée d'alcool et de benzodiazépines)	en l'absence de tolérance : danger important en raison de marge thérapeutique faible  lors de tolérance (particulièrement en cas de substitution) : peu de danger  (Attention : prise simultanée d'alcool et de benzodiazépines)
Prolongation de l'intervalle QTc	dose dépendant, potentiellement dangereux	insignifiant aux doses thérapeutiques	insignifiant aux doses thérapeutiques
Déclencheur de sevrage lors de dépendance à d'autres opioïdes	non	oui, déplace les autres opioïdes des ROM	non
Atteinte des fonctions psychomotrices et cognitives	plutôt faible ; important lors d'usage concomitant de sédatifs	plus faible que sous méthadone ; important lors d'usage concomitant de sédatifs	plutôt faible ; important lors d'usage concomitant de sédatifs
Constipation	sévère	moins sévère	sévère
Troubles du sommeil	possible	moins sévère	possible
Libido	souvent diminuée	peu diminuée	diminution possible
<b>En général</b>			

Administration	quotidienne, une à deux fois par jour	une fois par jour, quotidienne, tous les deux ou trois jours	quotidienne, une fois par jour
Formes galéniques	solution, gélule, comprimé, suppositoire	comprimé sublingual	gélule, comprimé
Prix de la substance	bon marché	nettement plus cher que la méthadone	nettement plus cher que la méthadone

### III 4 Alternatives admises

#### III 4.1 Lévométhadone ((R)-méthadone)

##### Contexte

En Suisse, on utilise le racémate ((R,S)-méthadone), c'est à dire une forme combinée à part égale des deux énantiomères lévométhadone ((R)-méthadone) et dextrométhadone ((S)-méthadone). L'effet agoniste sur les récepteurs opiacés est presque exclusivement dû à la lévométhadone [1]. Les deux molécules présentent également des différences sur le plan du métabolisme enzymatique et du polymorphisme génétique correspondant. La lévométhadone présente moins d'effets indésirables et un profil d'interactions plus faible. Le racémate charge inutilement l'organisme de (S)-méthadone, qui au vu des connaissances actuelles ne produit aucun des effets recherchés dans le TBS. Une importante étude ouverte a montré que les symptômes de manque, le craving et la détection d'opiacés dans les urines diminuaient après le changement du racémate vers la lévométhadone, et que l'adhérence s'améliorait [2]. La différence la plus importante se situe au niveau du risque cardiaque (prolongation de l'intervalle QTc) inférieur de la lévométhadone [1,3,4]. La lévométhadone est autorisée pour le traitement de substitution en Allemagne et en Autriche, mais pas en Suisse. Elle est plus chère que le racémate.

##### Recommandations

Les recommandations suivantes s'appliquent pour la lévométhadone, si elle est autorisée pour le TBS en Suisse durant la période de validité de ce document :

- ➡ En présence d'un risque augmenté de troubles du rythme cardiaque dus à une prolongation de l'intervalle QTc, un changement pour la lévométhadone doit être envisagé [A].
- ➡ Lors de dosage élevé de méthadone il peut être indiqué de recourir à la lévométhadone en raison de la surcharge médicamenteuse [B].
- ➡ En présence d'effets indésirables importants avec le racémate, il est possible de prescrire la lévométhadone [B].

##### Références

1. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:719-28.
2. Soyka M, Zingg C. Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: clinical results from an open study. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10:217-24.
3. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller HJ, Kasper S. WFSBP Task Force on Treatment, Guidelines for Substance Use Disorders:

The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders. Part 2: Opioid dependence. World J Biol Psychiatry. 2011;12:160-87.

4. Ansermot N, Albayrak O, Schläpfer J, Crettol S, Croquette-Krokar M, Bourquin M, Déglon JJ, Faouzi M, Scherbaum N, Eap CB. Substitution of (R,S)-Methadone by (R)-Methadone: Impact on QTc interval. Arch Intern Med. 2010;170:529-36.

### III 4.2 Préparations combinées de buprénorphine et naloxone, implants

La préparation combinée de buprénorphine/naloxone (Suboxone®) vise à réduire l'usage intraveineux de la buprénorphine, sans modifier son effet. Lors de l'absorption sublinguale, la naloxone n'exerce pas d'effet antagoniste. L'effet recherché de cette combinaison est discuté, car la réduction de l'effet intraveineux semble ne pas être à la hauteur des attentes [1]. L'usage intraveineux de buprénorphine semble peu répandu en Suisse.

Des implants sous-cutanés de buprénorphine font actuellement l'objet de recherche clinique. Ils sont formés d'une matrice polymérique qui libère continuellement la buprénorphine sur une période de six mois. La définition du dosage adéquat de cette forme d'administration reste problématique. Dans les études menées jusqu'à présent, une prise additionnelle de buprénorphine sublinguale fut nécessaire dans certains cas. La supériorité sur le placebo a été démontrée [2], une comparaison avec la buprénorphine sublinguale est encore attendue.

### Références

1. Bruce RD, Govindasamy S, Sylla L, Kamarulzaman A, Altice FL. Lack of reduction in buprenorphine injection after introduction of co-formulated buprenorphine/naloxone to the Malaysian market. Am J Drug Alcohol Abuse. 2009;35:68-72.
2. Ling W, Casadonte P, Bigelow G, Kampman KM, Patkar A, Bailey GL, Rosenthal RN, Beebe KL. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;304:1576-83.

### III 4.3 Codéine, dihydrocodéine, hydrocodone et métabolites

Historiquement, la dihydrocodéine a longtemps été utilisée comme médicament de substitution en Allemagne et relativement appréciée en l'absence de méthadone. Par la suite, une fois la méthadone autorisée, les prescriptions de dihydrocodéine ont nettement diminué. En Suisse, la codéine, la dihydrocodéine et l'hydrocodone sont autorisées pour le traitement de la toux et comme analgésiques opioïdes faibles. Leur affinité pour les récepteurs opioïdes  $\mu$  est faible, et par conséquent, ils ne sont pas particulièrement indiqués pour le traitement de la douleur et de la substitution. In vivo, après O-déméthylation par le CYP2D6, ce sont surtout les métabolites morphine, dihydromorphine et hydromorphone qui présentent une haute affinité pour les récepteurs  $\mu$ . L'efficacité de cette transformation varie grandement, en raison de la vulnérabilité des enzymes du CYP2D6, mais surtout de leur polymorphisme génétique marqué. Environ 10% de la population caucasienne sont des « métaboliseurs lents », c'est-à-dire qu'ils ne transforment pas la substance mère en métabolites actifs. La population est ensuite répartie en métaboliseurs « intermédiaires, bons et ultra rapides », qui vont former une quantité variable de métabolites actifs. Avec une distribution très variable, environ 10% de la substance mère est déméthylée en métabolites actifs [1].

Seule l'hydrocodone doit être prescrite sur une ordonnance de stupéfiants, mais la codéine et la dihydrocodéine figurent également dans le Tableau a (substances soumises à contrôle soumises à toutes les mesures de contrôle) (OTStup-DFI, annexe 2). Une autorisation cantonale est donc nécessaire pour les prescrire dans le cadre d'un TBS. A relever également que ces substances et leurs métabolites actifs ne sont à ce jour pas autorisés pour la substitution. La prescription avec cette indication est « off-label ».

Le métabolite hydromorphone est particulièrement intéressant, dans la mesure où dans un essai canadien, 1

mg d'hydromorphone était aussi efficace que 2 mg de diacétylmorphine, et les patients n'étaient pas en mesure de dire quel médicament ils avaient absorbé [2]. L'hydromorphone figure dans le Tableau a (substances soumises à contrôle soumises à toutes les mesures de contrôle) et la diacétylmorphine dans le Tableau d (substances soumises à contrôle qui sont prohibées) (OTStup-DFI, annexes 2 et 5). Par conséquent, une autorisation fédérale est nécessaire pour les traitements à base de la diacétylmorphine, tandis qu'une autorisation cantonale suffit pour l'hydromorphone (LStup art. 3e et art. 11, al.1 et 1bis).

## Recommandations

➔ La codéine, la dihydrocodéine et l'hydrocodone (ainsi que des substances similaires telles que l'oxycodone) sont plutôt déconseillées pour le TBS, car leur métabolisme individuel est imprévisible. Les métabolites O-déméthylés sont plus appropriés pour la substitution [GCP].

## Références

1. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, Kharasch ED, Skaar TC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:321-6.
2. Oviedo-Joekes E, Marsh DC, Guh D, Brisette S, Schechter MT. Potency ratio of hydromorphone and diacetylmorphine in substitution treatment for long-term opioid dependency. *J Opioid Manag.* 2011;7:371-6.

## IV Déroulement du TBS

### IV 1 Critères pour poser l'indication

#### Notions fondamentales

La dépendance aux opioïdes et la motivation du patient à suivre un TBS suffisent pour poser l'indication au traitement. Le diagnostic repose sur les critères de la CIM-10 (ou DSM IV). D'autres critères et des restrictions de l'indication ne reposent pas sur des preuves EBM. La grossesse lors de dépendance aux opioïdes n'est pas une contre-indication (voir Chapitre V 3 Grossesse).

Avant de débuter un TBS, les patients doivent être informés des avantages, des inconvénients et des alternatives, afin qu'ils puissent effectuer un choix personnel. Ce consentement éclairé (« informed consent ») est une condition préalable au TBS.

Il est particulièrement important d'évoquer la mortalité élevée en cas d'interruption ou d'arrêt programmé du TBS, surtout à la fin du sevrage [1,2].

Les proches jouent un rôle important pour le choix du traitement et le respect de son cadre. Il existe peu de contre-indications médicales pour les médicaments de substitution (voir Chapitre III *Prescription des médicaments de substitution*). La restriction du TBS dans le temps ne repose pas sur des preuves, à l'exception de certaines situations de transition et des sevrages par les opioïdes.

## Recommandations

➔ Un TBS est à envisager en cas de dépendance aux opioïdes selon la définition de la CIM-10 (ou DSM IV), indépendamment de l'âge ou de la durée de la dépendance du patient. Les risques liés à l'absence de TBS,

en particulier en termes de mortalité, de qualité de vie, de morbidité et d'intégration sociale, doivent être appréciés au vu des effets secondaires et des interactions d'un TBS [A].

- Les contre-indications médicales sont à exclure [GCP].
- En général, l'indication est illimitée dans le temps [A].
- La substitution peut être indiquée sans autre pour certaines périodes de transition (dans l'attente de pouvoir effectuer un sevrage, traitement somatique hospitalier, incarcération brève, etc.) [C].
- Des informations sur les risques d'un traitement de sevrage sont à transmettre systématiquement (perte de la tolérance avec un risque élevé d'intoxication lors de reprise de l'usage) [GCP].
- Lorsque les patients âgés de moins de 16 ans débutent un TBS, il convient en général de requérir l'avis de pédopsychiatres [C].
- L'implication des proches dans le TBS doit être proposée aux patients [C].
- Chaque fois que possible, les proches doivent être partie prenante du traitement. Ils doivent être informés des effets attendus et de ses limites [C].
- Les patients doivent pouvoir bénéficier de la substitution, même lorsqu'ils ne sont pas aptes ou désireux d'un suivi plus conséquent, ceci dans les limites de la sécurité médicale [GCP].
- Les patients ne requièrent pas tous un traitement médical (somatique, psychiatrique ou psychothérapeutique) ou un soutien social complémentaires à la substitution [C].

## Références

1. Clausen T. Mortality is reduced while on opiate maintenance treatment, but there is a temporary increase in mortality immediately after starting and stopping treatment, a finding that may vary by setting. *Evid -Based Med.* 2011;16:94-5.
2. Gibson AE, Degenhardt LJ. Mortality related to pharmacotherapies for opioid dependence: a comparative analysis of coronial records. *Drug Alcohol Rev.* 2007;26:405-10.

## IV 2 Examens préalables au traitement

### Notions fondamentales

Des facteurs psychiques, somatiques et sociaux, ainsi que l'usage d'autres substances psycho-actives influencent la planification, le cadre thérapeutique et les résultats du traitement. Une anamnèse approfondie est donc indiquée. Elle comprend :

- une anamnèse familiale ;
- une biographie du patient, y compris le parcours et l'intégration scolaires, la formation professionnelle, les amis et les proches ;
- une anamnèse somatique ;
- une anamnèse psychiatrique ;
- une appréciation de la personnalité.

A cela s'ajoute l'évaluation de la situation sociale (intégration professionnelle, conditions de logement, travail, moyens de subsistance, réseau social, etc.).

L'usage des substances psycho-actives doit être exploré attentivement afin d'estimer le risque d'une éventuelle interaction avec la méthadone ou la buprénorphine. Cette partie de l'anamnèse inclut les usages actuels et antérieurs de toutes les substances (en particulier aussi le tabac et l'alcool) et la prise de médicaments prescrits ou non.

Les questions suivantes, auxquelles l'entretien doit permettre de répondre, donnent une vision précise de l'usage et de ses conséquences dans la vie du patient :

Quelle substance est consommée et :

- Quand ?
- Par qui ?
- Comment ?
- A quelle fréquence ?
- Où ?
- A quel dosage ?
- Avec qui ?
- Pourquoi ?
- Avec quelle attitude ?
- Avec quelle expérience ?

Cette partie très détaillée de l'anamnèse peut aussi permettre d'estimer dans quelle mesure le patient est prêt à changer de comportement. Des sujets suivants doivent également être abordés, afin de transmettre des conseils appropriés de réduction des risques : les voies de consommation (fumée, sniff, injection), les prises de risques (lors des relations sexuelles, du partage du matériel d'injection et de la préparation commune de la substance avec d'autres usagers) et les méthodes de contraception.

La recherche d'opiacés dans les urines peut confirmer la dépendance aux opioïdes selon la CIM-10 (ou DSM-IV), mais elle ne témoigne que d'une prise récente. Elle doit avant tout être effectuée pour documenter les investigations.

## **Recommandations**

- Avant de débiter un TBS, il y a lieu d'effectuer :
  1. une anamnèse approfondie [GCP]
  2. un status psychique et un état des lieux social [GCP]
  3. un status somatique [GCP].
  4. des examens de laboratoire :
    - formule sanguine, fonctions hépatiques, virologie (VIH, hépatites A, B, C) [GCP].
    - recherche d'opiacés et éventuellement d'autres substances dans les urines [GCP].
    - selon l'anamnèse : dépistage d'une infection sexuellement transmissible, recherche de tuberculose et test de grossesse [GCP].
- L'ECG est indiqué seulement en présence de facteurs de risque (voir Chapitre IV 6.2 *Prolongation de l'intervalle QTc et troubles du rythme cardiaque*) [C].

## IV 3 Examens à effectuer en cours de traitement

### Notions fondamentales

Il est souvent difficile de différencier clairement les comorbidités psychiques au début du traitement. De même, ce n'est souvent qu'au décours du traitement que l'on peut mesurer la complexité de la problématique sociale.

Le TBS offre un cadre unique pour aborder les comorbidités (somatiques et psychiques) de manière intégrée. Celles-ci requièrent souvent des investigations supplémentaires.

Il n'est pas rare que, en raison d'un usage concomitant d'autres substances, les risques persistent au niveau somatique, alors que l'usage des opioïdes recule.

### Recommandations

- L'usage concomitant d'autres substances doit être abordé au cours du traitement. En général, les patients transmettent des informations fiables lorsque leur usage n'est pas menacé de sanctions [GCP].
- Les examens d'urine n'apportent que peu d'informations supplémentaires et ne sont donc pas recommandés de routine. Il devraient être réservés à des situations particulières (attestation d'absence de consommation vis à vis des autorités compétentes par exemple) [GCP].
- Des examens de laboratoire supplémentaires ne sont indiqués que si les comportements à risque persistent ou en présence de problèmes de santé particuliers (suivi des traitements pharmacologiques et de l'infection par le VHC par exemple) [C]. ECG (voir Chapitre IV 6.2 *Prolongation de l'intervalle QTc et troubles du rythme cardiaque*)
- Une évaluation régulière des problématiques psychiques, sexuelles et sociales, ainsi que des objectifs communément définis est recommandée [GCP].

## IV 4 Introduction et dosage du médicament de substitution

Un des prérequis du médicament de substitution est de maintenir la fréquence des prises aussi faible que possible pour pouvoir permettre une absorption sous contrôle, sans pour autant entraver le processus de réhabilitation. Le niveau sanguin doit être suffisant pour éviter l'apparition de signes de manque. Ceci est possible avec des médicaments de longue demi-vie (méthadone), de liaison prolongée au récepteur (buprénorphine), en forme retard (morphine orale à libération prolongée) ou à des dosages très élevés (diacéylmorphine lors de prise bi quotidienne).

Il faut garder en permanence à l'esprit que le dosage d'agonistes opioïdes purs requis dans le cadre d'un TBS peut être léthal pour un individu non tolérant aux opioïdes. La tolérance (en particulier la dépression respiratoire) se développe rapidement, en l'espace de quelques jours. Sa vitesse exacte est cependant inconnue et le niveau individuel de tolérance ne peut pas être défini de manière fiable. Par conséquent, l'introduction du traitement requiert une grande prudence. De même, la tolérance diminue rapidement lors de l'arrêt de la prise d'opioïdes.

La sédation, le premier signe clinique qui peut signaler un surdosage, est à prendre très au sérieux. Le dosage doit être immédiatement réduit.

## IV 4.1 Introduction de la méthadone - phase d'initiation

### Notions fondamentales

Pour l'introduction de la méthadone, les lignes de conduites sont « start slow – go slow » (débuter avec un faible dosage – augmenter lentement). Ceci se justifie par le fait qu'il n'est pas possible d'estimer ou de mesurer la tolérance individuelle de manière fiable ; la pharmacocinétique et la pharmacodynamique individuelles sont en général inconnues ; la méthadone s'accumule en raison de ses particularités pharmacologiques (steady-state généralement atteint après cinq à six jours). Une augmentation trop rapide du dosage présente un risque d'intoxication dont l'issue peut être fatale dans certains cas. Ce danger est encore accru par la prise simultanée de substances dotées d'un effet dépressif sur le système nerveux central (alcool, benzodiazépines, etc.) et en présence de maladies pulmonaires (pneumonies et bronchites).

Les deux premières semaines de traitement s'accompagnent d'un risque de mortalité plus élevé [1,2]. En général, le décès dû à un surdosage de méthadone ne survient pas le premier jour, mais seulement le deuxième ou le troisième (œdème pulmonaire non cardiogénique et dépression respiratoire) jour du traitement. Le dosage de la première absorption doit par conséquent être défini avec prudence et son augmentation peu progressive. Le dosage létal ou de sécurité ne peut pas être défini, car il dépend également de facteurs génétiques [3]. Les experts internationaux de l'OMS indiquent différents dosages pour la première absorption qui, selon la pratique en Suisse, sont très bas : au maximum 20 mg, lors de tolérance élevée 30 mg et en cas de tolérance incertaine 10-15 mg (Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence) [4] ; un maximum de 30 mg lors de dépendance aux opioïdes avec un usage concomitant minimal et 20 mg lors de polyconsommation ou de comorbidités médicales sévères (Guidelines for the management of opioid dependence in the South-East Asia Region) [5].

Les critères suivants peuvent être utiles pour définir le dosage de la première absorption :

1. Fréquence de l'usage des substances illicites ;
2. Degré de dépendance ;
3. Symptômes subjectifs et signes objectifs de sevrage ;
4. Evaluation clinique.

Après une première absorption sans signes d'intoxication (sédation !), la méthadone peut être lentement augmentée. Avec une démarche aussi prudente il ne faut pas s'attendre à ce que les patients s'abstiennent immédiatement de l'usage d'héroïne illicite, car pour ces raisons de sécurité, ils restent sous dosés au début de leur traitement et en particulier jusqu'à ce qu'ils atteignent leur steady-state. Par la suite, la persistance de l'usage concomitant d'héroïne illicite est une indication pour définir cliniquement le dosage adéquat du traitement. Le but est que les patients mettent fin à leur usage illicite, ce qui est possible lorsque le dosage de substitution est adéquat.

### Recommandations

- La substitution par la méthadone débute en règle générale avec un faible dosage de 30 mg maximum, ce qui présente également une marge de sécurité pour les personnes peu tolérantes aux opioïdes [B].
- En cas de preuves fiables d'une tolérance moyenne à élevée aux opioïdes, le dosage de la première absorption peut être légèrement supérieur. Les patients peuvent de nouveau être évalués trois heures après, soit au moment du pic plasmatique. En présence de signes cliniques de sevrage évidents, une dose supplémentaire de méthadone, jusqu'à 20 mg, peut être administrée [GCP].

- L'augmentation quotidienne est limitée à 5 – 10 mg. Elle est définie sur la base de signes objectifs et de sensations subjectives de manque, et de l'usage concomitant d'opioïdes illicites [GCP].
- L'évaluation quotidienne en début du traitement doit particulièrement porter sur les signes d'intoxication (sédation). Le cas échéant, réduire immédiatement le dosage (accumulation !) [B].

## Références

1. Cousins G, Teljeur C, Motterlini N, McCowan C, Dimitrov BD, Fahey T. Risk of drug-related mortality during periods of transition in methadone maintenance treatment: a cohort study. *J Subst Abuse Treat.* 2011;41:252-60.
2. Degenhardt L, Randall D, Hall W, Law M, Butler T, Burns L. Mortality among clients of a state-wide opioid pharmacotherapy program over 20 years: risk factors and lives saved. *Drug Alcohol Depend.* 2009;105:9-15.
3. Bunten H, Liang WJ, Pounder D, Seneviratne C, Osselton MD. CYP2B6 and OPRM1 gene variations predict methadone-related deaths. *Addict Biol.* 2011;16:142-4.
4. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/opioid\\_dependence\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf)
5. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. Operational guidelines for the management of opioid dependence in the South-East Asia Region. 2008: [http://www.searo.who.int/LinkFiles/Publications\\_guidelines\\_management\\_opioid\\_in\\_SEAR.pdf](http://www.searo.who.int/LinkFiles/Publications_guidelines_management_opioid_in_SEAR.pdf)

## IV 4.2 Introduction de la buprénorphine – phase d'initiation

### Notions fondamentales

Même lors d'absorption sublinguale d'un dosage élevée de buprénorphine, il n'y a pas de danger d'arrêt respiratoire (hormis en cas de prise simultanée de sédatifs et d'alcool). L'expérience clinique a montré qu'une augmentation trop timide du dosage conduisait à des interruptions prématurées du traitement [1,2]. L'administration d'un dosage « de charge » le premier jour suivi d'une diminution dès le deuxième jour pour atteindre le dosage d'équilibre semble possible et sûre, conformément à l'expérience de différents centres. Des signes de manque peuvent apparaître lors de l'introduction de la buprénorphine. Ils sont légers si le temps d'abstinence depuis la dernière prise d'opioïdes est suffisamment long.

### Recommandations

- Lors de l'introduction de la buprénorphine, le dosage généreux du premier jour est absorbé de manière fractionnée (première prise 2 mg, puis jusqu'à trois à quatre fois 8 mg, soit 34 mg le premier jour) [GCP].
- L'administration de buprénorphine doit survenir au minimum douze heures après la dernière prise d'héroïne ou en présence des premiers signes de sevrage [B].
- D'éventuels signes de sevrage peuvent être traités avec un agoniste des récepteurs alpha<sub>2</sub>-adrénergiques (clonidine) [C].
- Dès le deuxième jour de traitement, le dosage ne dépasse en général pas 16 mg, même s'il était significativement supérieur le premier jour [GCP].

## Références

1. Whitley SD, Sohler NL, Kunins HV, Giovanniello A, Li X, Sacajiu G, Cunningham CO. Factors associated with complicated buprenorphine inductions. *J Subst Abuse Treat.* 2010;39:51-7.
2. Batel P, Reynaud-Maurupt C, Lavignasse P, Constant MV, Kopp P, Jourdain JJ, Videau B, Mucchielli A, Riff B, Lowenstein W. Facteurs de risques de rupture précoce de prise en charge lors de l'induction d'un traitement substitutif par buprénorphine haut dosage. Etude chez 1085 dépendants aux opiacés. *Presse Med.* 2008;33(18 Suppl.1):5-9.

## IV 4.3 Dosage d'équilibre – steady-state

### Notions fondamentales

Le dosage du médicament de substitution doit être suffisant. Le dosage optimal, défini individuellement et cliniquement, empêche l'apparition de signes de manque et permet d'abandonner l'usage concomitant d'opioïdes illicites, avec un minimum d'effets indésirables [1].

Il est possible de mesurer le taux plasmatique de **méthadone**. Les niveaux avant la prise (niveau « trough ») et quatre heures après sont comparés pour identifier les patients métaboliseurs ultra rapides (« ultra rapid metabolizers »). La valeur de référence pour le niveau « trough » optimal est : **(R)-méthadone 250 ng/ml et (R,S)-méthadone 500 ng/ml** [2]. La mesure du taux plasmatique n'a de sens que pour les dosages élevés.

La mesure du taux plasmatique de **buprénorphine** est inutile, car à l'inverse de ce qui se produit dans le système nerveux central, l'extraction de la circulation sanguine de la buprénorphine est rapide, et une partie (proportion inconnue) de son effet est attribuée à ses métabolites actifs.

### Recommandations

- Les paramètres suivants sont à prendre en compte pour définir le dosage d'équilibre adéquat :
  - Le bien-être/confort du patient
  - Signes objectifs de manque : éternuements, écoulement nasal, larmoiement, dilatation des pupilles, augmentation de l'activité péristaltique (diarrhées), éventuellement sueurs (attention : peut également être un signe d'effet indésirable)
  - Signes subjectifs : sensation d'être en manque, troubles du sommeil (réveil matinal), usage concomitant d'héroïne illicite (les examens d'urine peuvent être indiqués)
  - Le but d'un dosage optimal est d'assurer le bien-être du patient, sans usage concomitant d'opioïdes [B].

#### Méthadone

- D'après la littérature, le dosage quotidien minimal de méthadone est de 60 mg ou 80 mg. Dans tous les cas, il doit être cliniquement défini [A].
- En raison du métabolisme individuel et des interactions médicamenteuses, un dosage nettement supérieur peut être nécessaire [B].
- Un dosage inférieur peut également suffire dans certains cas particuliers [C].
- Une méthadonémie est conseillée lorsque les patients présentent des signes de manque même sous haut dosage de méthadone (> 120 mg/j). Le dosage est alors adapté en conséquence [GCP].
- Lorsqu'un dosage élevé de méthadone est nécessaire, il est indiqué de réduire l'intervalle des prises (« dose splitting »), afin d'éviter des pics plasmatiques élevés [B].

#### Buprénorphine

- Le dosage habituel est modéré (8-12 mg/j), mais des dosages plus élevés peuvent être nécessaires (jusqu'à 32 mg/j) [GCP].

### Références

1. Harris A, Selling D, Luther C, Hershberger J, Brittain J, Dickman S, Glick A, Lee JD. Rate of community methadone treatment reporting at jail reentry following a methadone increased dose quality improvement effort. *Subst Abus.* 2012;33:70-5.

2. Eap CB, Bourquin M, Martin J, Spagnoli J, Livoti S, Powell K, Baumann P, Déglon J. Plasma concentrations of the enantiomers of methadone and therapeutic response in methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2000;61:47-54.

## IV 5 Remise des médicaments à l'emporter

### Notions fondamentales

Une prise quotidienne contrôlée du médicament facilite l'adaptation du dosage lors de l'introduction du TBS et la connaissance mutuelle. Dès le début, les remises des médicaments pour la fin de semaine sont peu problématiques.

Par la suite, utilisés comme un renfort positif du comportement, les traitements à l'emporter améliorent les résultats (diminution de l'usage concomitant de substances, augmentation de la rétention) ; ils sont en partie nécessaires pour ne pas freiner les efforts de (ré-)intégration [1]. D'après la loi, le traitement peut être remis pour une durée maximale d'un mois [2]. Les médicaments à emporter doivent être clairement étiquetés (OEMéd) [3].

Les patients qui emportent leurs médicaments doivent être à même de répartir les prises adéquatement et de les gérer de manière responsable. Des emballages sécurisés peuvent éviter une partie au moins des décès imputés à des intoxications mortelles chez les enfants [4]. L'usage de substances psycho-actives (simultané ou concomitant) peut entraver la capacité de gérer le médicament de substitution et de répartir les prises.

### Recommandations

- Une fois le dosage d'équilibre atteint, les médicaments sont remis au patient dans le but d'améliorer les résultats du traitement [B].
- Lorsque les patients risquent d'échanger leurs médicaments contre des substances qu'ils considèrent « meilleures » (cocaïne par exemple), il est conseillé d'éviter la remise à l'emporter [GCP].
- Les flacons de méthadone remis aux patients doivent être munis d'un dispositif de sécurité pour les enfants et étiquetés [GCP].

### Références

1. Gerra G, Saenz E, Busse A, Maremmanni I, Ciccocioppo R, Zaimovic A, Gerra ML, Amore M, Manfredini M, Donnini C, Somaini L. Supervised daily consumption, contingent take-home incentive and non-contingent take-home in methadone maintenance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Mar 30;35(2):483-9.
2. RS 812.121.1 Ordonnance du 25 mai 2011 sur le contrôle des stupéfiants (OCStup) : [http://www.admin.ch/ch/f/rs/c812\\_121\\_1.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/c812_121_1.html)
3. RS 812.212.22 Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 9 novembre 2001 sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, OEMéd) Annexe 1 : [http://www.admin.ch/ch/f/rs/812\\_212\\_22/index.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/812_212_22/index.html)
4. Glatstein M, Finkelstein Y, Scolnik D. Accidental methadone ingestion in an infant: case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25:109-11.

## IV 5.1 Formes galéniques

### Notions fondamentales

Par rapport à l'usage intraveineux des substances illicites, l'administration orale et sublinguale des médicaments de substitution est une forme de réduction des méfaits.

Pour le TBS, la buprénorphine est disponible seulement sous forme de comprimés sublinguaux (une solution injectable et des patchs sont utilisés pour le traitement de la douleur). La méthadone existe sous plusieurs formes (solutions à boire, gélules, comprimés, suppositoires, solutions injectables). Les quantités de méthadone que les patients requièrent pour leur TBS ne sont pas indiquées pour une administration par voie intraveineuse, car elles endommagent les veines, comme l'ont montré les résultats de l'étude PROVE.

Le plus souvent, les patients avalent les solutions de méthadone, ils ne les injectent pas. En raison de la taille des particules du silicate de magnésium (talc) et de l'amidon (de maïs) utilisés comme excipients dans les comprimés, l'injection conduit à la formation de granulomes dans les poumons et différentes parties du corps (rétine par exemple). Les comprimés ou solutions recrachés puis injectés sont particulièrement dangereux, car ils peuvent provoquer une infection à Candida.

En ce qui concerne les comprimés de méthadone, seule la Ketalgin® est indiquée pour la substitution, car elle existe en plusieurs dosages et elle est agréée pour le traitement de la dépendance. Les solutions buvables de méthadone permettent un dosage encore plus flexible et sont également appropriées pour l'administration de dosages élevés.

Les pharmaciens peuvent aussi fabriquer des préparations magistrales de suppositoires, gélules et éventuellement de comprimés à des dosages individuels supérieurs.

### Recommandations

- Il est recommandé de ne pas diluer la solution de méthadone avec des substances dommageables en cas d'injection. Ainsi, même si les patients injectent la solution buvable (usage inapproprié), ils sont au moins protégés des effets nocifs iatrogènes [GCP].
- Hormis le coût supérieur de la forme solide de la méthadone, rien ne s'oppose à sa remise sous cette forme [GCP].
- En cas de risque de mésusage de la buprénorphine sublinguale (pour la dissoudre et l'injecter), il est recommandé de piler les comprimés avant l'absorption sublinguale. Les effets de la buprénorphine ne sont pas modifiés par ce processus [GCP].

## IV 5.2 Remise du traitement pour les voyages

### Notions fondamentales

La remise des médicaments de substitution (définis légalement comme « substances soumises à un contrôle international ») pour des voyages (ou absences liées à d'autres raisons) est possible et légalement autorisée, pour la durée maximale d'un mois. Le cas échéant (voyages à l'étranger), des règlements d'importation et d'exportation pour les stupéfiants s'appliquent. Des solutions de méthadone fortement diluées sont difficiles à transporter en raison de leur volume.

## **Exportation à l'étranger / Sorties de Suisse**

Les patients peuvent emporter leurs médicaments de substitution, ainsi que les autres médicaments classés comme substances psychotropes, pour une durée maximale d'un mois sans autorisation d'exportation. Lors des voyages en avion, il est recommandé d'emmener les médicaments dans les bagages à main. Rangés dans des sachets en plastique transparents, les liquides sont limités en volume et doivent être montrés lors du contrôle de sécurité.

## **Importation dans des pays étrangers**

Malgré le fait que la méthadone et la buprénorphine figurent sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS, ils restent interdits dans certains pays. De même, d'autres médicaments classés comme psychotropes (certaines benzodiazépines par exemple) font également l'objet de restrictions très importantes dans plusieurs pays.

Les voyageurs se rendant dans un Etat lié par un des accords d'association à Schengen ont le droit d'obtenir de la part de leur médecin traitant un certificat attestant du traitement prescrit, conformément à l'annexe 1 de l'Ordonnance sur le contrôle des stupéfiants (OCStup). Il n'est pas nécessaire d'avoir d'autres autorisations.

La situation est relativement confuse et aucune règle ne s'applique de manière uniforme lors des voyages dans un Etat non lié par un des accords d'association à Schengen. Il est parfois nécessaire de se procurer une autorisation auprès du ministère de la santé du pays de destination, ce qui peut représenter un investissement important et des coûts liés à la légalisation de la signature et à la traduction. Il est indispensable d'anticiper et de planifier le voyage en prenant contact avec l'ambassade du pays de destination.

## **Importation en Suisse**

L'importation des médicaments de substitution est soumise aux mêmes conditions que leur exportation. Si le séjour dépasse 30 jours, le patient doit s'adresser à un médecin en Suisse, afin de se faire prescrire les médicaments de substitution nécessaires.

## **Recommandations**

- Lorsque le patient est instable ou a de la peine à respecter le contrat du traitement, il est recommandé d'organiser la remise du médicament par l'intermédiaire d'un généraliste ou d'un pharmacien dans le lieu de résidence prévu [GCP].
- Les voyages doivent être soigneusement préparés, afin d'épargner les difficultés aux patients. Lors de voyages à l'étranger, il y a lieu de vérifier systématiquement si les règlements du pays de destination autorisent l'importation des médicaments de substitution dans les quantités prévues. Il faut s'assurer que les patients ont bien obtenu l'autorisation nécessaire [GCP].
- Les voyageurs se rendant dans un Etat lié par un des accords d'association à Schengen ont le droit d'obtenir de la part de leur médecin traitant un certificat conformément à l'annexe 2 de l'Ordonnance sur le contrôle des stupéfiants (OCStup) [GCP].
- La limite de la conservation des solutions de méthadone doit également être considérée. Lors de voyages dans les pays chauds, les comprimés et gélules sont plus appropriés que les solutions et suppositoires [GCP].

## **Références**

RS 812.121.1 Ordonnance sur le contrôle des stupéfiants (OCStup), Section 6 Voyageurs malades, art. 41–43 & annexes 1 (Accords d'association à Schengen) & 2.

Site Internet de Swissmedic sur les voyages à l'étranger dans l'espace Schengen (avec modèle de certificat conformément à l'annexe 2 de l'Ordonnance sur le contrôle des stupéfiants) : <http://www.swissmedic.ch/produktbereiche/00447/00700/index.html?lang=fr>

Site Internet de Swissmedic sur les voyages à l'étranger avec modèle d'attestation médicale: <http://www.swissmedic.ch/produktbereiche/00447/00463/index.html?lang=fr>

## Site internet

<http://www.indro-online.de/laender.htm>

### IV 5.3 Institutions autorisées à la remise des médicaments

#### Notions fondamentales

La remise des médicaments peut se faire au cabinet médical (lorsqu'il est autorisé à la dispensation directe), en pharmacie, dans un centre de traitement spécialisé pour le TBS (voir Chapitre II 4 *Cadre légal des TBS*) ou selon une forme déléguée (auprès d'une personne de référence lors d'un placement familial par exemple). Les patients doivent être capables de respecter les conventions minimales et les règlements des structures de soins respectives.

#### Recommandations

- La remise du traitement s'effectue de préférence à proximité de la résidence du patient ou le cas échéant de son lieu de travail s'il pratique une activité régulière. Des accords précis entre les partenaires impliqués sont nécessaires pour la remise en pharmacie (médecin, pharmacien, patient). Les modalités convenues avec le pharmacien sont à remettre par écrit au patient. Les modifications (dosage, modalité de remise, problèmes somatiques, psychiques ou sociaux, etc.) doivent être communiquées au pharmacien sans délai [GCP].
- Il est recommandé de s'assurer que la pharmacie puisse garantir la confidentialité nécessaire à la remise du traitement (absorption protégée du regard d'autres clients) [GCP].
- Un échange régulier entre le médecin et le pharmacien est souhaitable tout au long du TBS [GCP].

### IV 6 Traitement des effets indésirables

Les effets indésirables, en partie liés au médicament employé, peuvent survenir dès le début du traitement ou à plus long terme. Un accent particulier doit être porté aux modifications hormonales sur le long terme. Elles apparaissent lentement et doivent donc être spécifiquement recherchées.

#### IV 6.1 Intoxication

##### Notions fondamentales

L'augmentation très prudente de la méthadone et de la morphine à action prolongée prévient l'apparition des intoxications. La dépression respiratoire en cas d'absorption de buprénorphine sublinguale uniquement ne présente pas de danger vital [1]. Les intoxications sont le plus souvent mixtes et dans les situations aiguës, il est en général difficile d'identifier les substances ingérées. L'évolution peut être particulièrement lente en cas de prise de substances à longue demi-vie (p. ex. méthadone). Les combinaisons toxiques avec la méthadone

surviennent principalement en l'absence de TBS ; elles sont liées à la perte de tolérance [2]. Lors d'intoxication sévère par les opioïdes, l'œdème pulmonaire est courant. L'effet déprimeur des opioïdes sur la respiration compromet l'hyperventilation réactive.

La naloxone intramusculaire ou intraveineuse agit rapidement en cas d'intoxication par un agoniste des récepteurs opioïdes. Son administration peut être difficile dans un contexte ambulatoire, car elle provoque des symptômes de manque aigus et sa demi-vie est plus courte que celle de la majorité des opioïdes. Une seconde intoxication est alors possible, en particulier si les patients absorbent encore des opioïdes licites ou illicites, des médicaments ou de l'alcool durant cette période de sevrage transitoire. Lors d'intoxication par la buprénorphine, la naloxone est inutile aux doses usuelles, car son affinité pour les récepteurs est inférieure à celle de la buprénorphine. Pour une inhibition compétitive, des doses très élevées de naloxone sont nécessaires.

### Recommandations

- Il est primordial d'assurer les fonctions vitales en cas d'intoxication aiguë, en l'occurrence l'oxygénation [A].
- L'hospitalisation est recommandée pour observer l'évolution (apparition retardée d'un œdème pulmonaire). Elle est urgente lorsque la naloxone a été administrée [B].
- En cas d'intoxication insidieuse et progressive sur plusieurs jours, il faut rapidement diminuer le dosage du médicament de substitution (de moitié par exemple) [C].

### Références

1. Seldén T, Ahlner J, Druid H, Kronstrand R. Toxicological and pathological findings in a series of buprenorphine related deaths. Possible risk factors for fatal outcome. *Forensic Sci Int.* 2012;220:284-90.
2. Laberke P, Bartsch C. Trends in methadone-related deaths in Zurich. *Int J Legal Med.* 2010;124:381-5.

## IV 6.2 Prolongation de l'intervalle QTc et troubles du rythme cardiaque

### Notions fondamentales

La méthadone, seule ou souvent en combinaison avec d'autres facteurs de risque, peut prolonger l'intervalle QTc et provoquer des troubles du rythme qui engagent le pronostic vital, du type Torsade de Pointes (TdP) [1-9]. La prudence est particulièrement indiquée lorsque les patients présentent les risques de troubles du rythme suivants : absorption de substances cardiotoxiques, maladies cardiovasculaires, troubles électrolytiques, comédications qui prolongent l'intervalle QTc [10,11]. De plus, l'infection chronique par le virus de l'hépatite C fréquente chez les patients avec un TBS semble également avoir un impact sur l'intervalle QTc [12].

La prolongation de l'intervalle QTc n'a pas été observée avec l'héroïne, la buprénorphine et la morphine administrées aux doses thérapeutiques. L'énantiomère S de la méthadone est responsable de la prolongation de l'intervalle QTc. La prescription de lévométhadone ((R) - méthadone), héroïne, buprénorphine ou morphine à action prolongée peut éviter cet effet indésirable [13].

Le changement du traitement n'est cependant pas toujours possible et la question de poursuivre ou au contraire de suspendre le traitement de méthadone se pose. Le risque de morbidité et de mortalité lié à l'absence de traitement de la dépendance aux opioïdes peut être supérieur à celui relativement faible que présente la méthadone au niveau cardiaque [6,14].

## Recommandations

- ➔ Avant de débuter une substitution à la méthadone, il faut systématiquement rechercher les facteurs de risques cardiaques (voir tableau), et vérifier si la comédication ou un usage concomitant de substances exerce un effet de prolongation sur l'intervalle QTc [GCP].
- ➔ Un ECG est indiqué lors de [GCP]:
  - Prise de substances qui prolongent l'intervalle QTc, indépendamment du dosage de méthadone.
  - Méthadone supérieure à 120 mg/j et anamnèse positive d'arythmie ou de ses symptômes
  - Méthadone supérieure à 120 mg/j et présence de facteurs de risques additionnels (voir tableau).
  - Troubles électrolytiques dus par exemple à une prise de diurétiques, diarrhées ou vomissements depuis quatre jours ou plus (mesure du sodium, potassium) et/ou troubles alimentaires
  - Apparition de symptômes qui peuvent provenir d'un trouble du rythme cardiaque
  - Avant l'introduction de médicaments qui prolongent l'intervalle QTc, indépendamment du dosage de la méthadone. En cours de traitement, un ECG de contrôle permet de mesurer des modifications par rapport à l'ECG de départ.
- ➔ Les listes de médicaments qui prolongent l'intervalle QTc sont à consulter régulièrement, car elles sont complétées et actualisées en permanence [GCP].
- ➔ Un suivi rapproché et éventuellement l'avis d'un cardiologue sont indiqués en cas de diagnostic nouveau ou connu de maladies cardiaques avec des risques d'arythmie, de syncope inexpliquée, de QTc > 450 ms et d'augmentation de l'intervalle QTc de 60 ms en comparaison à l'ECG de départ. Si l'intervalle QTc > 500ms, une réduction des facteurs de risque et le cas échéant un changement urgent du traitement de méthadone sont indiqués [C].
- ➔ La buprénorphine, la morphine, l'héroïne ou la lévométhadone sont des alternatives à la méthadone [B].
- ➔ Si une prescription alternative est impossible, il faut évaluer si la substitution doit être suspendue ou non. Les risques de mortalité et de morbidité liés à l'absence de substitution peuvent dépasser le risque relativement faible que la méthadone présente sur le plan cardiaque [GCP].
- ➔ Une évaluation annuelle des facteurs de risque de prolongation de l'intervalle QTc est recommandée [GCP].

### Facteurs de risque liés à la prolongation de l'intervalle QTc

#### Anamnèse familiale

- décès soudain d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans

#### Anamnèse personnelle et examens médicaux

- Substances psycho-actives : cocaïne, amphétamines, méthylphénidate, usage abusif d'alcool
- Médicaments qui prolongent l'intervalle QTc ou qui inhibent le CYP 450
- Diurétiques ou autres médicaments qui peuvent induire une hypokaliémie
- Syndrome du QTc long congénital
- Maladies cardiaques connues (cardiopathie coronarienne, insuffisance cardiaque, endocardite)

- Troubles alimentaires (boulimie, anorexie)
- Insuffisance hépatique
- Infection par le VIH et/ou le VHC
- Hypokaliémie, hypomagnésémie
- Syncope inexpiquée
- Douleurs thoraciques à l'effort
- Dyspnée d'effort
- Orthopnée
- Palpitations

## Références

1. Florian J, Garnett CE, Nallani SC, Rappaport BA, Throckmorton DC. A modeling and simulation approach to characterize methadone QT prolongation using pooled data from five clinical trials in MMT patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:666-72.
2. Roy AK, McCarthy C, Kiernan G, McCorrigan C, Keenan E, Mahon NG, Sweeney B. Increased incidence of QT interval prolongation in a population receiving lower doses of methadone maintenance therapy. *Addiction.* 2012;107:1132-9.
3. Chang K, Huang C, Liang H, Chang S, Wang Y, Liang W, Lane H, Chen C, Stephen Huang S. Gender-Specific Differences in Susceptibility to Low-Dose Methadone-Associated QTc Prolongation in Patients with Heroin Dependence. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:527-33.
4. Mayet S, Gossop M, Lintzeris N, Markides V, Strang J. Methadone maintenance, QTc and torsade de pointes: who needs an electrocardiogram and what is the prevalence of QTc prolongation? *Drug Alcohol Rev.* 2011;30:388-96.
5. Butler B, Rubin G, Lawrance A, Batey R, Bell J. Estimating the risk of fatal arrhythmia in patients in methadone maintenance treatment for heroin addiction. *Drug Alcohol Rev.* 2011;30:173-80.
6. Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H. Prevalence and clinical relevance of QTc interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction.* 2009;104:993-9.
7. Krantz MJ. Heterogeneous impact of methadone on the QTc interval: what are the practical implications?. *J Addict Dis.* 2008;27:5-9.
1. Chugh SS, Socoteanu C, Reinier K, Waltz J, Jui J, Gunson K. A Community-Based Evaluation of Sudden Death Associated with Therapeutic Levels of Methadone. *Am J Med.* 2008;121:66-71.
9. Fanoë S, Hvidt C, Ege P, Jensen GB. Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart.* 2007;93:1051-5.
10. Prosser JM, Mills A, Rhim ES, Perrone J. Torsade de pointes caused by polypharmacy and substance abuse in a patient with human immunodeficiency virus. *Int J Emerg Med.* 2008;1:217-20.
11. Brunner N, Falcato L, Bruggmann P. Methadon induzierte QTc-Verlängerung: Ein dosis- und geschlechtsabhängiger Effekt. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 2008;10(2):94.
12. Backmund M, Arnold C, Bucher H. Hepatitis C Virus influences QT-time in Opioid Addicts. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis.* 2011;13:182-3.
13. Ansermot N, Albayrak Ö, Schläpfer J, Crettol S, Croquette-Krokar M, Bourquin M, Déglon JJ, Faouzi M, Scherbaum N, Eap CB. Substitution of (R,S)-Methadone by (R)-Methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med.* 2010;170:529-36.
14. Andrews CM, Krantz MJ, Wedam EF, Marcuson MJ, Capacchione JF, Haigney MC. Methadone-induced mortality in the treatment of chronic pain: role of QT prolongation. *Cardiol J.* 2009;16:210-7.

## Sites internet

<http://www.ssam.ch/>

<http://www.torsades.org/>

<http://www.praticiens-addictions.ch/>

## IV 6.3 Constipation

### Notions fondamentales

La constipation est un effet indésirable fréquent des opioïdes, car ils ralentissent le péristaltisme, mais d'autres facteurs jouent un rôle dans son apparition (alimentation, absorption de liquides, activité physique). La constipation peut être associée à des nausées chroniques [1].

Plusieurs études sur la constipation lors de l'utilisation d'opioïdes dans le traitement de la douleur montrent que la combinaison d'agonistes  $\mu$  (oxycodone) avec la naloxone orale permettait de régulariser le transit intestinal, sans pour autant réduire l'effet analgésique [2]. Ces données ne peuvent cependant pas être transposées sans autre au traitement de substitution.

### Recommandations

- Dans un premier temps, des conseils alimentaires (alimentation riche en fibres, hydratation suffisante) et d'hygiène de vie (activité physique régulière par exemple) sont indiqués [GCP].
- Un laxatif léger (si possible non irritant) est cependant prescrit en permanence chez beaucoup de patients [GCP].
- En cas d'insuffisance hépatique sévère, le lactulose est le médicament de choix [C].

### Références

1. Ducrotte P. Constipation sous opioïdes: Physiopathologie et prise en charge actuelle. Hepato-Gastro. 2010;17:48-56.
2. Clemens KE, Mikus G. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing chronic pain. Expert Opin Pharmacother. 2010;11:297-310.

## IV 6.4 Nausées et vomissements

### Notions fondamentales

Les nausées et les vomissements, d'origine multiple et parfois difficile à tirer au clair dans le TBS, peuvent apparaître par périodes et s'atténuer à nouveau sans mesure particulière. Les opioïdes accentuent la nausée, car ils diminuent la motilité gastro-intestinale. Plusieurs substances (alcool, tabac, café) aggravent les symptômes.

Il est difficile d'estimer la quantité perdue de méthadone lorsque les vomissements surviennent après son administration.

De par son administration sublinguale, la buprénorphine ne présente pas ce problème.

### Recommandations

- La première mesure consiste à tenter de diminuer l'alcool, le tabac et le café et de remédier à la constipation [GCP].
- La méclozine (p. ex. Itinerol® B6), le métoclopramide (Paspertin®) ou un inhibiteur de la pompe à protons peuvent éventuellement atténuer les symptômes [GCP].

- Un changement pour un autre médicament de substitution ou une autre forme de méthadone (en cas de prise de solution buvable) peut être envisagé [GCP].
- Lors des vomissements dans les 15 minutes qui suivent l'administration de méthadone, il est possible de remplacer la prise en entier ; en cas de vomissements dans les 30 minutes, remplacer la moitié de la prise seulement. Au delà de cette période, il faut décider cliniquement quelle dose administrer, et si cela est vraiment nécessaire. La fiabilité des propos du patient est à prendre en compte [GCP].

## Références

Coluzzi F, Rocco A, Mandatori I, Mattia C. Non-Analgesic Effects Of Opioids: Opioid-induced nausea and vomiting: mechanisms and strategies for their limitation. *Curr Pharm Des.* 2012 Jun 28. [Epub ahead of print].

## IV 6.5 Hypersudation

### Notions fondamentales

L'hypersudation est une plainte fréquente des patients sous méthadone (jusqu'à 45%) [1], ce qui est particulièrement gênant dans les périodes chaudes de l'année. Le mécanisme reste en partie inexpliqué. La muscarine a une forte action diaphorétique et les anticholinergiques ont un donc effet positif sur l'hypersudation, sans que l'on sache exactement si le mécanisme d'action est central ou périphérique sur les glandes exocrines [2]. Les opioïdes stimulent en outre la dégranulation des mastocytes qui peut provoquer une hypersudation.

En dépit de la fréquence élevée de l'hypersudation, deux études de cas anciennes seulement abordent la question de son traitement. Dans la première, l'anticholinergique bipéridène [2] et dans la seconde, l'antihistaminique desloratadine (répercussion insignifiante sur l'intervalle QTc) se sont montrés utiles [3]. D'autres substances, en particulier l'alcool et le café peuvent augmenter la transpiration.

### Recommandations

- Dans un premier temps, réduire les substances qui favorisent la transpiration [GCP].
- Si cette mesure est insuffisante, il est possible de tenter un traitement médicamenteux avec : a) bipéridène (Akineton®) 2 mg/j ou 4 mg tous les deux jours (attention en cas de prise inappropriée : rétention urinaire et glaucome, risque potentiel de dépendance) ; b) atropine (Bellafit N®) dont la posologie est définie individuellement en fonction des symptômes ; c) desloratadine (Aerius®) 5 mg/j [C].
- En cas de réponse insatisfaisante ou de contre-indication pour les mesures décrites, il est possible de changer le médicament de substitution [GCP].

## Références

1. Winstock AR, Lea T, Sheridan J. Patients' help-seeking behaviours for health problems associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug Alcohol Rev.* 2008;27:393-7.
2. Caffisch C, Figner B, Eich. Biperiden for Excessive Sweating From Methadone. *Am J Psychiatry* 2003;160:386-7.
3. Al-Adwani A, Basu N. Methadone and excessive sweating. *Addiction.* 2004;99:259.

## IV 6.6 Axe gonado hypophysaire : libido, ostéoporose, anhédonie, prolactine

### Notions fondamentales

Les opioïdes exercent une action centrale sur l'hypothalamus et limitent la libération de gonadolibérine (gonadotrophine-releasing hormone, Gn-RH), ce qui diminue la synthèse des hormones hypophysaires (FSH, LH) et par conséquent la stimulation des gonades (ovaires, testicules) avec à terme une baisse des hormones sexuelles (œstrogène, progestérone, testostérone). Ce mécanisme est décrit comme un hypogonadisme central. Les opioïdes sont en outre associés à une production accrue de la prolactine qui diminue encore la production de Gn-RH.

L'ensemble de ce processus est régulé au travers de fins rétrocontrôles positifs et négatifs, mais d'autres hormones, des médicaments ou des substances psychotropes l'influencent également, directement ou indirectement.

De par la baisse des hormones sexuelles, une diminution de la libido, des troubles au niveau de l'orgasme, des perturbations du cycle menstruel, une baisse de la fertilité, une gynécomastie, une raréfaction de la pilosité et une ostéoporose, en particulier également chez les hommes, peuvent survenir.

Ces troubles sont cependant souvent présents avant le TBS, car la fonction hypophysaire est déjà perturbée lors de l'usage illicite des substances.

### Références

Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. Clin J Pain. 2009;25:170-5.

### IV 6.6.1 Libido

#### Notions fondamentales

La baisse de la libido survient fréquemment sous opioïdes et elle est souvent d'origine multifactorielle (influence des opioïdes, usage de plusieurs substances y compris tabac et alcool, maladies somatiques, douleur, dépression, surpoids, médicaments psychotropes, etc.). Il n'existe pas d'études sur la libido chez la femme durant le TBS. Les troubles de l'érection sont fréquents (> 50%). En outre, durant le TBS (méthadone, buprénorphine), l'hypogonadisme, la baisse de testostérone, de LH et d'œstradiol sont possibles [1]. Une substitution de testostérone (gel, patch) a été prescrite chez les hommes, mais la démarche n'a pas été suffisamment évaluée. Les hésitations proviennent des effets secondaires potentiels (accentuation de l'hypogonadisme et cancer des testicules).

#### Recommandations

- ➔ Il est conseillé d'effectuer une anamnèse sexuelle avant de débiter le TBS et durant le suivi [GCP].
- ➔ Il est préconisé d'instaurer un traitement causal de la baisse de la libido (traitement adéquat de la douleur et de la dépression, baisse de poids, diminution de l'alcool) [C].
- ➔ Le traitement à base de testostérone est réservé [C].

### Références

1. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. Int J Androl. 2009;32:131-9.

## IV 6.6.2 Ostéoporose

### Notions fondamentales

L'ostéoporose est une maladie qui se caractérise par une diminution de la masse osseuse et une altération de la micro-architecture osseuse. Il en résulte une augmentation de la fragilité du squelette et donc des fractures [1]. Parmi les facteurs de risque, on peut citer : le manque d'œstrogènes, l'aménorrhée, le manque de testostérone, l'hyperprolactinémie, un indice de masse corporelle faible, une absorption réduite du calcium, une faible exposition au soleil, une insuffisance rénale et hépatique, l'infection par le VIH, la prise de médicaments (corticostéroïdes, opiacés, antirétroviraux VIH, antiépileptiques), tabagisme chronique, mésusage d'alcool, sédentarité. Des études portant sur un petit nombre de sujets montrent que la baisse de la densité osseuse survient surtout chez les hommes sous TBS, et moins fréquemment chez les femmes avant la ménopause [2-4]. Ces sujets présentaient cependant encore d'autres facteurs de risque. La probabilité de fracture sur 10 ans peut être évaluée à l'aide de l'outil de l'OMS Fracture Risk Assessment Tool (FRAX, <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>). L'augmentation du catabolisme osseux, les chutes et la mobilité restreinte ne sont pas incluses dans ce score et doivent donc être considérées séparément. Par ailleurs, FRAX s'applique aux patients âgés de 45 ans et plus (<http://www.svgo.ch>).

### Recommandations

- Les patients qui suivent un TBS sur le long terme doivent être informés des risques d'ostéoporose. Il faut tenter de les mobiliser pour agir sur les facteurs comportementaux, tels que le tabagisme, l'abus d'alcool ou le manque d'activité physique [GCP].
- En présence d'un risque d'ostéoporose, outre l'anamnèse, l'examen clinique et les radiographies conventionnelles, il y a lieu d'estimer la probabilité d'une fracture en effectuant une anamnèse détaillée des chutes et en calculant le score FRAX [GCP].
- L'indication à une densitométrie DEXA est posée sur la base de ces investigations (prestation de l'assurance maladie de base obligatoire\*) [GCP].
- Le traitement consiste à prévenir les chutes et à compenser les manques éventuels de vitamine D, de calcium et d'hormones (œstrogène, testostérone). En cas d'ostéoporose avancée, un avis spécialisé est conseillé. Les données pour le traitement par les biphosphonates ou d'autres médicaments chez les patients avec un TBS font défaut [GCP].

### Références

---

\* **DEXA: Dual Energy X-Ray Absorptiometry** obligatoirement à la charge de l'assurance (OPAS, annexe 1, chapitre 9):

- Ostéoporose cliniquement manifeste et après une fracture provoquée par un traumatisme minime
- Corticothérapie de longue durée ou hypogonadisme
- Maladies du système digestif (syndrome de malabsorption, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique)
- Hyperparathyroïdie primaire (lorsque l'indication chirurgicale n'est pas nette)
- Ostéogénèse imparfaite
- VIH

Les coûts engendrés par la DEXA ne sont pris en charge que pour l'application de cette mesure à une seule région du corps. Des examens ultérieurs par la DEXA sont uniquement pris en charge en cas de traitement médicamenteux de l'ostéoporose et au maximum tous les deux ans.

1. WHO (1994). «Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group». World Health Organization technical report series 843: 1–129.
2. Grey A, Rix-Trott K, Horne A, Gamble G, Bolland M, Reid IR. Decreased bone density in men on methadone maintenance therapy. *Addiction*. 2011;106:349-54.
3. Milos G, Gallo LM, Sosic B, Uebelhart D, Goerres G, Haeuselmann HJ, Eich D. Bone mineral density in young women on methadone substitution. *Calcif Tissue Int*. 2011;89:228-33.
4. Sharma A, Cohen HW, Freeman R, Santoro N, Schoenbaum E. Prospective evaluation of bone mineral density among middle-aged HIV-infected and uninfected women: Association between methadone use and bone loss. *Maturitas*. 2011;70:295-301.

### Site internet

<http://www.svggo.ch/>

## IV 6.6.3 Anhédonie

### Notions fondamentales

Les perturbations de l'axe gonado hypophysaire dues à l'action des opioïdes affectent l'ensemble des hormones hypothalamo hypophysaires, avec pour conséquence une anhédonie et une perte de dynamisme. L'anhédonie (insensibilité à la joie et au plaisir) ne figure pas comme diagnostic en tant que tel dans la classification des maladies. Elle est en général diagnostiquée comme une dépression et traitée en tant que telle, parfois durant plusieurs années sans résultat [1].

### Recommandations

➔ Il est recommandé de suivre les guidelines relatifs au traitement antidépresseur. L'amélioration doit être visible dans les quatre semaines qui suivent son introduction. Si le changement pour un autre antidépresseur et la stratégie d'augmentation sont inefficaces, il faut suspendre le traitement antidépresseur et rechercher une cause hormonale [GCP].

### Références

1. Pedrelli P, Iovieno N, Vitali M, Tedeschini E, Bentley KH, Papakostas GI. Treatment of major depressive disorder and dysthymic disorder with antidepressants in patients with comorbid opiate use disorders enrolled in methadone maintenance therapy: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31:582-6.

## IV 6.6.4 Prolactine

Les opiacés accroissent la production de prolactine et réduisent la fonction hypothalamique [1]. Une hyperprolactinémie (physiologique dans lors de la grossesse et de l'allaitement) peut aussi résulter de la prise d'œstrogènes, de neuroleptiques et de certains antiémétiques (en diminuant l'action et la synthèse de la dopamine) ou en présence de maladies (prolactinome, hypothyroïdie par exemple). Elle se présente cliniquement avec une galactorrhée, une baisse de la fertilité due à des troubles de l'ovulation et de la menstruation chez la femme, ainsi qu'une gynécomastie et une oligospermie chez l'homme. La gynécomastie peut aussi être due à la consommation d'alcool, de cannabis et d'autres substances, ou encore la prise de stéroïdes anabolisants ou de diurétiques tels que la spironolactone ou le furosémide [2].

## Recommandations

- ➔ En cas de suspicion d'hyperprolactinémie, il faut si possible identifier et traiter la cause [GCP].
- ➔ L'examen de choix est la mesure du taux sanguin de prolactine [GCP].
- ➔ En cas d'hyperprolactinémie symptomatique et documentée, un avis spécialisé est requis ; le traitement de bromocriptine chez les patients sous TBS n'a pas fait ses preuves [GCP].
- ➔ Le diagnostic différentiel de la gynécomastie chez les hommes sous TBS est large [GCP].

## Références

1. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev.* 2010;31:98-132.
2. Krause W. Drug-inducing gynaecomastia—a critical review. *Andrologia.* 2012;44 Suppl 1:621-6.

## IV 7 Usage concomitant d'opioïdes et de substances psycho-actives

### Notions de base

L'usage concomitant et souvent mixte de multiples substances psycho-actives est fréquent durant le TBS. Il s'agit principalement des opioïdes illicites, du tabac, de l'alcool, de la cocaïne, du cannabis et des benzodiazépines ; l'usage des drogues festives ou de synthèse comme la phénéthylamine est plus rare [1]. Il existe aussi des différences localisées d'usage périodique et détourné de médicaments (neuroleptiques, antidépresseurs, relaxants musculaires entre autres).

L'usage concomitant peut signaler un dosage insuffisant des médicaments de substitution, en particulier s'il s'agit d'opioïdes et de cocaïne, ou signaler la présence de troubles psychiques (TDAH, troubles anxieux, dépressions ou troubles bipolaires, schizophrénie, traumatismes) [2]. Les décès (accidentels ou intentionnels) sont souvent liés à des intoxications mixtes d'opioïdes, d'alcool et de benzodiazépines [3].

Les options thérapeutiques sont les mêmes que pour un trouble addictif isolé de la substance respective (intervention brève, approche motivationnelle, thérapie cognitivo comportementale, substitution, médicament anticraving, prévention de la rechute, contingency management, community reinforcement), en veillant toutefois aux interactions potentielles avec les médicaments de substitution. Il n'existe pas d'études relatives à l'efficacité de ces traitements sur la réduction de l'usage concomitant durant le TBS. Si l'usage est principalement lié à un trouble psychique sous jacent (automédication), ce dernier doit être traité en priorité (voir Chapitre IV 7.6 *Benzodiazépines BZD (y compris médicaments Z)*, Chapitre. IV 8.2 *Dimensions psychiques et sociales*, Chapitre IV 8.2.1 *TDAH*).

Le bien fondé des informations relatives aux usages concomitants rapportées par les usagers eux-mêmes fait l'objet de controverses. Plusieurs facteurs peuvent influencer la validité des informations : les conséquences directes significatives (positives ou négatives) qu'entraînent les dires des patients, un manque de confiance, des troubles cognitifs ou psychiques, l'anamnèse sous l'effet des substances ou de l'alcool [4]. Compte tenu de ces limites, la fiabilité des propos rapportés dans la pratique clinique quotidienne est généralement suffisante.

En raison de leur potentiel addictif, des recommandations spécifiques sont émises pour les benzodiazépines.

### Références

1. Musshoff F, Trafkowski J, Lichtermann D, Madea B. Comparison of urine results concerning co-consumption of illicit heroin and other drugs in

heroin and methadone maintenance programs. *Int J Legal Med.* 2010;124:499-503.

2. Moggi F. Behandlungsstrategien: Psychische Störungen und Sucht (Doppeldiagnosen). 2012: <http://universimed.com/printpdf/75788>
3. Hakkinen M, Launiainen T, Vuori E, Ojanpera I. Benzodiazepines and alcohol are associated with cases of fatal buprenorphine poisoning. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;1-9.
4. Donovan DM, Bigelow GE, Brigham GS, Carroll KM, Cohen AJ, Gardin JG, Hamilton JA, Huestis MA, Hughes JR, Lindblad R, Marlatt GA, Preston KL, Selzer JA, Somoza EC, Wakim PG, Wells EA. Primary outcome indices in illicit drug dependence treatment research: systematic approach to selection and measurement of drug use end-points in clinical trials. *Addiction.* 2012;107:694-708.

## IV 7.1 Opiïdes

Le TBS réduit l'usage des opioïdes illicites. L'efficacité de la diacétylmorphine (héroïne) prédomine sur celle de la méthadone [1], et celle de la méthadone sur les approches non pharmacologiques [2]. Un dosage supérieur de méthadone l'emporte aussi sur des dosages plus faibles [3], même si la variabilité de l'efficacité du dosage individuel est très importante. L'efficacité de la buprénorphine est supérieure au placebo, mais seulement pour des dosages élevés. La méthadone et la buprénorphine présentent une efficacité comparable lorsque le dosage est approprié [4]. Le TBS conduit isolément ou couplé à diverses approches psychothérapeutiques courantes montre une efficacité similaire sur l'abstinence aux opioïdes [5].

### Références

1. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD003410.
2. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD002209.
3. Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD002208.
4. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD002207.
5. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S.. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD004147.

## IV 7.2 Alcool

L'usage problématique d'alcool ou la dépendance sont très répandus parmi les patients sous TBS [1] ; ils sous-estiment leur mésusage [2]. A priori, il ne faut pas s'attendre à ce que l'usage d'alcool change au cours du TBS [3], même si une étude rapporte qu'il a tendance à diminuer davantage sous buprénorphine à haut dosage que sous méthadone [4]. L'acamprosate est un médicament qui réduit le désir impérieux (craving) et l'envie d'alcool [5], mais il n'existe pas d'étude chez les personnes avec un TBS. La naltrexone ne peut pas être utilisée en même temps que la substitution, mais d'autres médicaments (topiramate, SSRI) font l'objet d'études pour réduire l'envie irrésistible d'alcool. Le baclofène est souvent utilisé en prescription « off-label », mais des études solides relatives à son effet manquent à ce jour. A la demande du patient, le disulfiram qui entraîne une réaction d'aversion lors de la prise d'alcool peut aussi être considéré [6]. L'entretien motivationnel sert de référence pour développer les approches relationnelles [7].

### Références

1. Ryder N, Cullen W, Barry J, Bury G, Keenan E, Smyth BP. Prevalence of problem alcohol use among patients attending primary care for methadone treatment. *BMC Fam Pract.* 2009;10:42.

- Wurst FM, Dürsteler-MacFarland KM, Auwaerter V, Ergovic S, Thon N, Yegles M, Halter C, Weinmann W, Wiesbeck GA. Assessment of alcohol use among methadone maintenance patients by direct ethanol metabolites and self-reports. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32:1552-7.
- Srivastava A, Kahan M, Ross S. The effect of methadone maintenance treatment on alcohol consumption: a systematic review. *J Subst Abuse Treat.* 2008;34:215-23.
- Nava F, Manzato E, Leonardi C, Lucchini A. Opioid maintenance therapy suppresses alcohol intake in heroin addicts with alcohol dependence: preliminary results of an open randomized study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:1867-72.
- Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD004332.
- De Sousa A. The Pharmacotherapy of Alcohol Dependence: A State of the Art Review. *Mens Sana Monogr.* 2010;8:69-82.
- Smedslund G, Berg RC, Hammerstrøm KT, Steiro A, Leiknes KA, Dahl HM, Karlsen K. Motivational interviewing for substance abuse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(5):CD008063.

## IV 7.3 Tabac

La majorité (> 85%) des patients avec un TBS fument, et la prévalence est environ trois fois plus élevée dans ce groupe que dans la population générale. La dépendance à la nicotine est cependant rarement traitée [1]. La méthadone et la nicotine renforcent mutuellement leurs effets [2]. Les patients avec un TBS montrent une association entre le tabagisme et l'usage de cocaïne [3]. La faisabilité des programmes d'aide à l'arrêt du tabagisme dans le cadre de TBS est prouvée [4]. Ils sont efficaces, particulièrement sur la réduction du tabagisme à court terme, mais le taux d'abstinence à long terme reste faible ; le traitement n'augmente pas l'usage des autres substances [5]. Une substitution nicotinique continue au moyen des patchs transdermiques augmente la durée d'abstinence [6]. La varénicline, un antagoniste partiel des récepteurs nicotiques est une alternative, mais la survenue d'effets indésirables sérieux est possible [7]. Des approches basées sur l'entretien motivationnel apportent un soutien [8].

## Références

- Nahvi S, Bernstein SL, Li X, Arnsten J. Active drug use and smoking cessation counseling among methadone maintained smokers. *Clin Transl Sci.* 2010;3:513.
- Elkader AK, Brands B, Selby P, Sproule BA. Methadone-nicotine interactions in methadone maintenance treatment patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29:231-8.
- Harrell PT, Montoya ID, Preston KL, Juliano LM, Gorelick DA. Cigarette smoking and short-term addiction treatment outcome. *Drug Alcohol Depend.* 2011;115:161-6.
- Nahvi S, Cooperman NA, Arnsten JH. The feasibility of a tobacco cessation program in methadone maintenance clinics. *Subst Abuse.* 2009;30:193-4.
- Okoli CTC, Khara M, Procyshyn RM, Johnson JL, Barr AM, Greaves L. Smoking cessation interventions among individuals in methadone maintenance: A brief review. *J Subst Abuse Treat.* 2010;38:191-9.
- Stein MD, Anderson BJ, Niaura R. Smoking cessation patterns in methadone-maintained smokers. *Nicotine Tob Res.* 2007;9:421-8.
- Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(4):CD006103.
- Lai-Douglas TC, Cahill K, Qin Y, Tang JL. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD006936.

## IV 7.4 Cocaïne

Les données concernant la prévalence de l'usage de cocaïne chez les patients sous TBS varie grandement (entre 40-80%), mais elle est en général élevée [1]. Une substitution avec des dosages élevés d'opioïdes augmente la probabilité de périodes d'abstinence [2,3], avec une efficacité supérieure de la méthadone sur la buprénorphine [3]. Des approches psychosociales peuvent aussi réduire l'usage de cocaïne ; aucune ne démontre une efficacité significativement supérieure [4,5]. Il n'existe pas d'approche médicamenteuse efficace avec un effet constant [6-9], mais les stimulants tels que la dexamphétamine et les antidépresseurs

comme le bupropion semblent les plus probants [3,10]. Les études montrent que le suivi du TBS chez les patients avec un usage concomitant de cocaïne et une alcoolodépendance n'est pas nécessairement plus difficile qu'en l'absence d'alcoolodépendance [11].

## Références

1. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Moller HJ, Kasper S. WFSBP Task Force on Treatment, Guidelines for Substance Use Disorders. The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12:160-87.
2. Faggiano F, Vigna TF, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002208.
3. Castells X, Kosten TR, Capella D, Vidal X, Colom J, Casas M. Efficacy of opiate maintenance therapy and adjunctive interventions for opioid dependence with comorbid cocaine use disorders: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009;35:339-49.
4. Knapp WP, Soares B, Farrell M, Silva-de LM. Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3):CD003023.
5. Petry NM, Alessi SM, Hanson T, Sierra S. Randomized Trial of Contingent Prizes Versus Vouchers in Cocaine-Using Methadone Patients. *J Consult Clin Psychol*. 2007;75:983-91.
6. Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006306.
7. Minozzi S, Amato L, Davoli M, Farrell M, Lima Reisser AA, Pani PP, Silva de Lima M, Soares B, Vecchi S. Anticonvulsants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006754.
8. Pani PP, Trogu E, Vecchi S, Amato L. Antidepressants for cocaine dependence and problematic cocaine use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD002950.
9. Amato L, Minozzi S, Pani PP, Solimini R, Vecchi S, Zuccaro P, Davoli M. Dopamine agonists for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD003352.
10. Castells X, Casas M, Pérez-Mañá C, Roncero C, Vidal X, Capella D. Efficacy of Psychostimulant Drugs for Cocaine Dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(2):CD007380.
11. Byrne SA, Petry NM. Concurrent Alcohol Dependence Among Methadone-Maintained Cocaine Abusers Is Associated With Greater Abstinence. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2011;19:116-22.

## Site internet

<http://www.kokainbehandlung.ch/>

## IV 7.5 Cannabis

L'usage de cannabis n'influence pas particulièrement le résultats du TBS [1], il diminue cependant la concentration plasmatique de méthadone [2]. Il n'existe pas d'études interventionnelles auprès des patients sous TBS. Les approches thérapeutiques sont en général efficaces pour réduire l'usage de cannabis, mais avec un effet limité sur le long terme. Les thérapies cognitivo comportementales se montrent plus efficaces que les interventions brèves [3]. Les traitements pharmacologiques sont encore expérimentaux. La substitution par des agonistes des récepteurs cannabinoïdes à l'instar de la nicotine paraît la plus prometteuse [4], l'efficacité d'autres médicaments n'est pas démontrée [5].

## Références

1. Epstein DH, Preston KL. Does cannabis use predict poor outcome for heroin-dependent patients on maintenance treatment? Past findings and more evidence against. *Addiction*. 2003;98:269-79.
2. Hallinan R, Crettol S, Agho K, Attia J, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Déglon JJ, Byrne A, Ray J, Somogyi AA, Eap CB. Cannabis and benzodiazepines as determinants of methadone trough plasma concentration variability in maintenance treatment: A transnational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:1113-20.
3. Denis C, Lavie E, Fatseas M, Auriacombe M. Psychotherapeutic interventions for cannabis abuse and/or dependence in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD005336.

4. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, Cheng W, Nunes EV. Dronabinol for treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 2011;116:142-50.
5. Carpenter KM, McDowell D, Brooks DJ, Cheng W, Levin FR. A Preliminary Trial: Double-Blind Comparison of Nefazodone, Bupropion-SR and Placebo in the Treatment of Cannabis Dependence. *Am J Addict.* 2009;18:53-64.

## IV 7.6 Benzodiazépines BZD (y compris les médicaments Z)

De nombreux patients avec un TBS prennent également un traitement de benzodiazépines généralement prescrit contre des troubles anxieux, des troubles du sommeil ou comme substitution en cas de dépendance aux benzodiazépines, au sens d'un « traitement de maintenance » [1-3]. La prescription se fait en dépit des risques connus sur le plan cognitif, des troubles de la mémoire, des accidents, du surdosage et de la dépendance [3-4]. L'usage de benzodiazépines non prescrites est également courant [5]. Il révèle parfois une automédication [6,7] et peut être associé à l'estimation subjective du dosage adéquat de la substitution [8].

Un petit nombre de patients développe une dépendance sévère aux benzodiazépines, avec une absorption anormalement élevée de benzodiazépines et des troubles cognitifs importants. Leur traitement présente un défi particulier [9].

Des études ont montré que l'usage concomitant de benzodiazépines était associé à un décours moins favorable du TBS [3,4,12]. Le lien causal n'est pas complètement élucidé, dans la mesure où ces patients sont souvent plus gravement atteints (bas niveau social, usage plus fréquent de multiple substances, présence plus importante de comorbidités somatiques et psychiques sévères) [3,10].

La baisse progressive du dosage des benzodiazépines associée à un soutien psychothérapeutique est la plus bénéfique pour suspendre leur usage. Il n'existe quasiment pas d'alternatives médicamenteuses [11]. Une étude à petite échelle portant sur le sevrage des benzodiazépines en milieu résidentiel n'a pas démontré d'efficacité sur leur usage concomitant à long terme [12]. Un traitement de substitution est suggéré aux patients sous TBS qui ne parviennent pas à réduire les benzodiazépines [9]. Cette recommandation repose sur des notions théoriques et l'expérience clinique conséquente des centres et des médecins installés qui instaurent alors des benzodiazépines à longue demi-vie. Les études cliniques sur la substitution manquent.

Les benzodiazépines et le zolpidem sont des substances soumises à contrôle du Tableau b selon l'Ordonnance sur les tableaux des stupéfiants (OTStup-DFI, SR 812.121.11). D'après l'art. 2b et 3e, Chapitre 1 de la LStup, une autorisation cantonale est nécessaire pour prescrire, remettre ou administrer ces médicaments aux personnes avec une dépendance aux stupéfiants. Les benzodiazépines et le zolpidem peuvent cependant être prescrits sur une ordonnance normale, l'ordonnance de stupéfiants n'est pas nécessaire. L'autorisation est régie par l'Ordonnance de contrôle sur les stupéfiants (OCStup, 812.121.1).

## Références

1. Bramness JG, Kornor H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug Alcohol Depend.* 2007;90:203-9.
2. Aeschbach Jachmann C, Jagsch R, Winklbaier B, Matzenauer C, Fischer G. Office-based treatment in opioid dependence: A critical survey of prescription practices for opioid maintenance medications and concomitant benzodiazepines in Vienna, Austria. *Eur Addict Res.* 2008;14:206-12.
3. Eiroa-Orosa FJ, Haasen C, Verthein U, Dilg C, Schafer I, Reimer J. Benzodiazepine use among patients in heroin-assisted vs. methadone maintenance treatment: Findings of the German randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 2010;112:226-33.
4. Brands B, Blake J, Marsh DC, Sproule B, Jeyapalan R, Li S. The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *J Addict Dis.* 2008;27:37-48.
5. Chen KW, Berger CC, Forde DP, D'Adamo C, Weintraub E, Gandhi D. Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program. *BMC Psychiatry.* 2011;11:90.
6. Elsner H. «Beigebrauch" von Benzodiazepinen in der Methadonsubstitution: medizinisch korrekte Selbstmedikation gegen die Methadonassozierten Schlafstörungen? *Suchttherapie.* 2006;7:8-12.
7. Peles E, Schreiber S, Adelson M. Documented poor sleep among methadone-maintained patients is associated with chronic pain and benzodiazepine abuse, but not with methadone dose. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009;19:581-8.

8. Heikman PK, Ojanpera IA. Inadequate dose of opioid-agonist medication is related to misuse of benzodiazepines. *Addict Disord Treat.* 2009;8:145-53.
9. Liebrezn M, Boesch L, Stohler R, Caflisch C. Agonist substitution-a treatment alternative for high-dose benzodiazepine-dependent patients? *Addiction.* 2010;105:1870-4.
10. Vogel M, Dürsteler-Macfarland KM, Walter M, Strasser J, Fehr S, Prieto L, Wiesbeck GA. Prolonged use of benzodiazepines is associated with childhood trauma in opioid-maintained patients. *Drug Alcohol Dependence.* 2011;119:93-8.
11. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, McD YR. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction.* 2009;104:13-24.
12. Specka M, Bonnet U, Heilmann M, Schifano F, Scherbaum N. Longitudinal patterns of benzodiazepine consumption in a German cohort of methadone maintenance treatment patients. *Hum Psychopharmacol.* 2011;26:404-11.

## IV 7.7 Drogues festives

Ce groupe de substances est hétérogène (MDMA et substances apparentées, amphétamines, métamphétamines, GHB, drogues de synthèse entre autres). Son usage est peu répandu parmi les patients avec un TBS [1] et peu étudié, à l'exception de quelques études concernant les interactions. Les amphétamines et métamphétamines semblent atténuer certains effets indésirables des médicaments de substitution et des benzodiazépines (fatigue, atteinte cognitive, baisse de la libido). Des risques d'atteintes cardiaques et hépatiques doivent être anticipés [2-5].

### Références

1. Musshoff F, Trafkowski J, Lichtermann D, Madea B. Comparison of urine results concerning co-consumption of illicit heroin and other drugs in heroin and methadone maintenance programs. *Int J Legal Med.* 2010;124:499-503.
2. Dawson P, Moffatt JD. Cardiovascular toxicity of novel psychoactive drugs: Lessons from the past. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012. [Epub ahead of print].
3. Carvalho M, Pontes H, Remiao F, Bastos ML, Carvalho F. Mechanisms underlying the hepatotoxic effects of ecstasy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010;11:476-95.
4. Jones AL, Simpson KJ. Review article: mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:129-33.
5. Westover AN, Halm EA. Do prescription stimulants increase the risk of adverse cardiovascular events?: A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:41.

### Recommandations

#### Générales

- Pour autant que la marge de sécurité pharmacologique soit préservée, l'usage concomitant de substances psycho-actives n'est pas une contre-indication pour débuter ou poursuivre un TBS [GCP].
- La question de l'usage concomitant de substances doit être régulièrement abordée en cours du TBS. Elle peut signaler la présence de comorbidités psychiques et donner des informations sur leur traitement [GCP].
- Le patient doit être informé des aspects médicaux, des risques et des traitements relatifs aux substances qu'il consomme [GCP].
- Il est particulièrement indiqué de veiller à ce que le dosage du médicament de substitution soit suffisant lors d'usage concomitant d'opioïdes et de cocaïne [A].
- La palette des traitements disponibles en cas d'usage multiple est la même que pour chaque substance prise isolément, mais en prenant garde aux interactions potentielles avec les médicaments de substitution. Le choix de l'approche thérapeutique fait l'objet d'une décision partagée avec le patient (shared decision making) [GCP].

- Même si l'absorption simultanée de plusieurs substances sédatives (alcool, benzodiazépines) augmente l'effet dépressif sur la respiration, la littérature n'émet pas de recommandations dans le sens d'une réduction du dosage du médicament de substitution (dosage défini en fonction de l'alcoolémie en pour mille par exemple) [C].
- Lors d'usage régulier de stimulants, il est conseillé d'effectuer des contrôles cliniques cardiaques et hépatiques réguliers [GCP].

### **Benzodiazépines (BZD)**

- Les critères médicaux courants s'appliquent lors de troubles psychiques, de situations de crise et de troubles du sommeil des patients avec un TBS. La prescription de BZD peut donc être indiquée [B].
- Lors de mésusage de BZD, il y a lieu d'évaluer si une prescription de BZD est indiquée et si cette démarche est appropriée [C].
- Si le mésusage des BZD est une forme d'automédication d'un état dépressif ou de troubles anxieux, on peut tenter d'introduire un traitement antidépresseur ou un autre anxiolytique, tout en diminuant progressivement les BZD [C].
- Lors de dépendance aux BZD, il est possible d'effectuer un sevrage au moyen d'une réduction lente et contrôlée (en prescrivant éventuellement un antiépileptique protecteur) [C].
- Si une abstinence complète des BZD est impossible, une substitution de BZD peut être indiquée dans l'idée d'une réduction des méfaits [C].
- Pour la substitution, il est recommandé d'opter pour une molécule avec un délai d'action relativement lent et une demi-vie moyenne à longue [C].
- Il peut être judicieux d'associer la remise contrôlée des BZD (traitement symptomatique ou de substitution) à celle du traitement de substitution [GCP].
- Une autorisation cantonale est nécessaire pour prescrire et remettre des BZD et le zolpidem dans le cadre d'un TBS (ordonnance normale) [GCP]\*.
- L'effet sédatif et dépressif sur le système respiratoire, accru par l'absorption simultanée de benzodiazépines avec les opioïdes et l'alcool, doit être pris en compte [B].

## **IV 8 Dimensions complémentaires à la substitution dans le cadre des TBS**

Durant plusieurs dizaines d'années, le traitement des personnes avec une dépendance aux opioïdes s'est concentré sur les aspects spécifiques de la dépendance elle-même. Il a été reconnu progressivement que la plupart présentaient également des troubles psychiques, des maladies somatiques aiguës ou chroniques ainsi que des difficultés sociales et que souvent, ces trois types de problématiques interdépendantes se présentaient. De même, il est apparu que la majorité des comorbidités pouvaient être traitées de manière identique ou comparable qu'auprès de patients sans dépendance. La dépendance aux opioïdes n'est pas une contre-indication en tant que telle aux traitements somatiques, psychiatriques ou à orientation psychothérapeutique, hormis en cas d'interactions pharmacologiques dangereuses. Il convient également de souligner l'importance du soutien social. L'évaluation de la situation globale de l'individu doit aboutir à un traitement optimal.

---

\* Les pratiques cantonales sont très variables. Les personnes dépendantes aux BZD uniquement ne sont en général pas considérées comme dépendantes aux stupéfiants (environ 100'000 en Suisse !). Parmi les médicaments Z (zolpidem, zopiclone, zaléplone), seul le zolpidem figure dans le tableau des substances soumises à contrôle.

## IV 8.1 Aspects somatiques : vaccinations, VIH, VHC, antalgie

La médecine interne générale occupe une place importante dans le suivi des personnes avec un TBS, en raison de leurs nombreuses comorbidités somatiques chroniques [1] qui limitent de plus en plus fréquemment l'espérance de vie [2-4]. Dans l'idéal, les soins somatiques généraux et spécialisés, comme par exemple les traitements pour l'infection par le VIH ou le VHC sont dispensés sur le même lieu que le TBS, ou de manière étroitement coordonnée avec le TBS.

### Références

1. Bruggmann P, Kormann A, Meili D. Heroin substitution: an exception or an expanded feasibility for providing hepatitis treatment to drug users? *Hot Topics in Viral Hepatitis*. 2009;13:27-33.
2. Randall D, Degenhardt L, Vajdic CM, Burns L, Hall WD, Law M, Butler T. Increasing cancer mortality among opioid-dependent persons in Australia: a new public health challenge for a disadvantaged population. *Aust N Z J Public Health*. 2011;35:220-5.
3. Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Krajdén M, Dore GJ, Tyndall MW. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat*. 2011;18:32-41.
4. McDonald S, Hutchinson S, Bird S, Robertson C, Mills P, Graham L, Dillon J, Goldberg D. The growing contribution of hepatitis C virus infection to liver-related mortality in Scotland. *Eurosurveillance*. 2010;15.

### IV 8.1.1 Vaccinations

#### Notions fondamentales

Les usagers de drogues par voie intraveineuse sont le groupe le plus exposé aux risques de transmission d'infections virales [1]. Les hépatites augmentent significativement la mortalité des personnes avec une dépendance [2-4]. Il n'existe pas de vaccins contre le VIH ou le VHC, mais le risque de transmission et de complications de l'hépatite B peut être prévenu par la vaccination. La réponse immunitaire des usagers est faible [5], mais il semblerait qu'ils soient protégés de l'hépatite B chronique même lorsque les anticorps sont indétectables [6]. Comme ces patients présentent également un risque élevé d'infection par le VHA, il est recommandé d'employer le vaccin combiné contre l'hépatite A et B en l'absence d'immunité [7]. Le médecin traitant peut négocier un accord avec les caisses maladies pour garantir le remboursement du vaccin combiné. Chez les patients atteints de maladies chroniques, les affections pneumococciques invasives augmentent le risque de mortalité. Celui-ci peut être réduit par la vaccination [8].

#### Recommandations

- Vérifier le statut vaccinal au début du TBS et le cas échéant effectuer un rattrapage des vaccinations. En l'absence d'immunité, le vaccin combiné contre les virus des hépatites A et B est recommandé [B].
- La vaccination contre les virus des hépatites A et B est également recommandé en cas d'hépatite C [B].
- Une dose unique de vaccin pneumococcique est recommandée pour les patients atteints de maladies pulmonaires, cardiaques et hépatites chroniques [C].
- Le vaccin pneumococcique est recommandé tous les cinq ans chez les patients infectés par le VIH, aspléniques ou atteints d'insuffisance rénale chronique [GCP].
- Le vaccin antigrippal annuel peut être recommandé en cas de maladies chroniques [C].

## Références

1. Marufu M, Williams H, Hill SL, Tibble J, Verma S. Gender differences in hepatitis C seroprevalence and suboptimal vaccination and hepatology services uptake amongst substance misusers. *J Med Virol.* 2012;84:1737-43.
2. Soyka M. Sicherheitsaspekte in der Methadonsubstitution - Teil 1: Rechtliche Rahmenbedingungen, Mortalität, aktuelle Ergebnisse der Therapieforschung. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis.* 2008;10:7-27.
3. Gibson A, Randall D, Degenhardt L. The increasing mortality burden of liver disease among opioid-dependent people: cohort study. *Addiction.* 2011;106:2186-92.
4. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, Cavassini M, Calmy A, Bernasconi E, Schmid P, Flepp M, Kowalska J, Ledergerber B; the Swiss HIV Cohort Study (SHCS), Schmid P, Schultze D, Schöni-Affolter F, Schüpbach J, Speck R, Taffé P, Tarr P, Telenti A, Trkola A, Vernazza P, Weber R, Yerly S. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2012;. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01051.x.
5. Hagedorn HJ, Rettmann NA, Dieperink EW, Durfee J, Aql B. Antibody response to hepatitis B vaccine in substance use disorder patients. *Drug Alcohol Depend.* 2010;107:39-43.
6. Mössner BK, Skamling M, Jørgensen TR, Georgsen J, Pedersen C, Christensen PB. Decline in hepatitis B infection observed after 11 years of regional vaccination among Danish drug users. *J Med Virol.* 2010;82:1635-9.
7. Felsen UR, Fishbein DA, Litwin AH. Low rates of hepatitis A and B vaccination in patients with chronic hepatitis C at an urban methadone maintenance program. *J Addict Dis.* 2010;29:461-5.
8. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD000422.

### IV 8.1.2 Traitements de l'infection par le VIH et de l'hépatite C

#### Notions fondamentales

Les infections par le VIH et le VHC sont courantes chez les personnes avec une dépendance aux opioïdes. L'indication pour le traitement antiviral est identique qu'en l'absence de dépendance. Certains aspects pratiques nécessaires pour la bonne conduite du traitement telle que la prise unique quotidienne des médicaments, éventuellement sous contrôle (directly observed therapy, DOT) et le fait d'éviter l'apparition des résistances sont primordiaux. Des concepts de soins intégrés et le travail en interdisciplinarité sont préconisés [1,2]. Les résultats de traitement sont équivalents chez les personnes dépendantes et non dépendantes [3-6]. La consommation d'alcool et de substances par voie intraveineuse ne sont pas des contre-indications au traitement antiviral [7-9]. L'indication doit être posée individuellement en fonction de l'adhérence, des risques éventuels d'interaction et des ressources disponibles pour le soutien.

#### Recommandations

- ➔ L'indication, le déroulement et le suivi des traitements antiviraux relèvent d'un médecin expérimenté dans le domaine du VIH et de l'hépatite C ou s'effectuent en collaboration avec un infectiologue/hépatologue [C].
- ➔ Chaque fois que possible, le traitement antiviral doit être intégré au TBS et conduit dans un cadre interdisciplinaire [C].
- ➔ Le traitement complexe de la co-infection VIH/VHC relève de médecins particulièrement expérimentés dans le domaine des maladies infectieuses [B].

#### IV 8.1.2.1 Particularités du traitement VIH

##### Notions fondamentales

Entre 5% à 35% des patients substitués sont infectés par le VIH. De nombreux médicaments antiviraux influencent le métabolisme de la méthadone, mais seul l'atazanavir agit sur celui de la buprénorphine. A l'inverse, ni la méthadone, ni la buprénorphine n'influencent significativement la métabolisation des antiviraux [10,11]. L'administration régulière des médicaments est extrêmement importante en raison du risque d'apparition de résistances lors de prise discontinuée.

##### Recommandations

- En cas de doute sur la fiabilité du patient, tenter la remise journalière du traitement antiviral sous observation directe (DOT = Directly Observed Therapy), en même temps que la substitution [B].
- Une augmentation de la méthadone est nécessaire dans de nombreuses situations [B].
- Une absorption biquotidienne de la méthadone peut être justifiée dans ces situations. La détermination du dosage est clinique [C].
- Reconsidérer le dosage de la méthadone lors des modifications ou à l'arrêt du traitement antiviral, principalement en raison du risque de surdosage [C].

##### Sites internet

Guidelines EACS pour le traitement des adultes infectés par le VIH :

[http://www.europeanclinicalinfectiousdisease.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=59&Itemid=41](http://www.europeanclinicalinfectiousdisease.org/index.php?option=com_content&view=article&id=59&Itemid=41)

<http://www.hiv-druginteractions.org/>

<http://www.hiv.ch/>

#### IV 8.1.2.2 Particularités du traitement de l'hépatite C

##### Notions fondamentales

L'hépatite C chronique est une des affections somatiques les plus courantes des personnes dépendantes. La prévalence en Suisse s'élève à 57% [12,13]. La morbidité et la mortalité attribuées à l'hépatite C sont en augmentation [14-16], mais le nombre des usagers de substances qui bénéficient du traitement est faible [17,18]. En dépit de son coût élevé, le traitement de l'hépatite C des usagers est rentable en termes de coûts efficacité par rapport aux conséquences liées à l'absence de traitement [19] et a un effet significatif sur la prévalence [20]. La durée et le schéma de traitement sont définis en fonction du génotype et des taux de réponse au traitement [21]. Les taux de guérison se situent entre 50% et 90% [3]. La guérison de l'hépatite C ne protège cependant pas d'une nouvelle infection par le VHC [22-24]. Les patients doivent en être dûment informés avant d'entreprendre un traitement.

##### Recommandations

- Pour des raisons épidémiologiques et de santé publique, le traitement de l'hépatite C doit être envisagé

chez toute personne dépendante infectée par le VHC. Dans la mesure du possible, il est préférable de stabiliser le patient sur les plans psychique et physique avant de débiter le traitement [B].

- Une contraception efficace est nécessaire chez l'homme et la chez la femme [C].
- Avant de débiter un traitement, tous les patients doivent être informés du risque de réinfection [B].
- Il est parfois nécessaire d'adapter le dosage du médicament de substitution, particulièrement au début du traitement (mécanisme inconnu, des interactions de l'interféron et de la ribavirine avec la méthadone et la buprénorphine ne sont pas décrites) [C].
- Seuls les médecins expérimentés doivent traiter l'hépatite C [GCP].

## Références

1. Grebely J, Knight E, Genoway KA, Viljoen M, Khara M, Elliott D, Gallagher L, Storms M, Raffa JD, DeVlaming S, Duncan F, Conway B. Optimizing assessment and treatment for hepatitis C virus infection in illicit drug users: a novel model incorporating multidisciplinary care and peer support. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:270-7.
2. Arora S, Thornton K, Murata G, Deming P, Kalishman S, Dion D, Parish B, Burke T, Pak W, Dunkelberg J, Kistin M, Brown J, Jenkuskusky S, Komaromy M, Qualls C. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med.* 2011;364:2199-207.
3. Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence. *Clin Infect Dis.* 2009;49:561-73.
4. Wilkinson M, Crawford V, Tippet A, Jolly F, Turton J, Sims E, Hekker M, Dalton J, Marley R, Foster GR. Community-based treatment for chronic hepatitis C in drug users: high rates of compliance with therapy despite ongoing drug use. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:29-37.
5. Jack K, Willott S, Manners J, Varnam MA, Thomson BJ. Clinical trial: a primary-care-based model for the delivery of anti-viral treatment to injecting drug users infected with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:38-45.
6. Waizmann M, Ackermann G. High rates of sustained virological response in hepatitis C virus-infected injection drug users receiving directly observed therapy with peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS) and once-daily ribavirin. *J Subst Abuse Treat.* 2010;38:338-45.
7. Bruggmann P, Falcato L, Dober S, Helbling B, Keiser O, Negro F, Meili D. Active intravenous drug use during chronic hepatitis C therapy does not reduce sustained virological response rates in adherent patients. *J Viral Hepat.* 2008;15:747-52.
8. Bruggmann P, Dampz M, Gerlach T, Kravec L, Falcato L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study. *Drug Alcohol Depend.* 2010;110:167-71.
9. Manolakopoulos S, Deutsch MJ, Anagnostou O, Karatapanis S, Tiniakou E, Papatheodoridis GV, Georgiou E, Manesis E, Tzourmakliotis D, Archimandritis AJ. Substitution treatment or active intravenous drug use should not be contraindications for antiviral treatment in drug users with chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2010;30:1454-60.
10. Altice FL, Kamarulzaman A, Soriano VV, Schechter M, Friedland GH. Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. *Lancet.* 2010;376:367-87.
11. McCance-Katz EF, Mandell TW. Drug interactions of clinical importance with methadone and buprenorphine. *Am J Addict.* 2010;19:2-3.
12. Schulthess K. Versorgungsqualität von opioidsubstituierten Patienten mit chronischer Hepatitis C – Eine Querschnitt-Studie im Kanton Zürich. Inauguraldissertation Med. Fakultät der Universität Zürich; 2011.
13. Bruggmann P, Broers B, Meili D. Hepatitis C-Therapie bei Patienten unter Opioidsusstitution. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSMA). *Schweiz Med Forum.* 2007;7:916-9.
14. Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Kraiden M, Dore GJ, Tyndall MW. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat.* 2011;18:32-41.
15. Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis.* 2011;31:331-9.
16. John-Baptiste A, Varenbut M, Lingley M, Nedd-Roderique T, Teplin D, Tomlinson G, Daiter J, Krahn M. Treatment of hepatitis C infection for current or former substance abusers in a community setting. *J Viral Hepat.* 2009;16:557-67.
17. Mehta SH, Genberg BL, Astemborski J, Kavasey R, Kirk GD, Vlahov D, Strathdee SA, Thomas DL. Limited uptake of hepatitis C treatment among injection drug users. *J Community Health.* 2008;33:126-33.
18. Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kraiden M, Kerr T, Fischer B, Tyndall MW. Low uptake of treatment for hepatitis C virus infection in a large community-based study of inner city residents. *J Viral Hepat.* 2009;16:352-8.
19. Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology.* 2012;55:49-57.
20. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol.* 2011;54:1137-44.
21. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:245-64.
22. Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, George S, McQuaid R, Kim M, Shen H, Monto A. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in

injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug Alcohol Depend.* 2008;93:148-54.

23. Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, Gallagher L, Kraiden M, Dore GJ, Duncan F, Conway B. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:1281-4.
24. Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, Rawlinson W, Kaldor J, Lloyd A, Hellard M, Dore GJ, White PA; ATACH Study Group. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology.* 2012;55:1058-69.

## Sites internet

SASL Guidelines: Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with triple therapy comprising telaprevir or boceprevir: <https://sasl.unibas.ch/guidelines/smw-2012-13516.pdf>

EASL Guidelines: Clinical Practice Guidelines CPG: [http://www.easl.eu/\\_clinical-practice-guideline](http://www.easl.eu/_clinical-practice-guideline)

## IV 8.1.3 Antalgie

### Notions fondamentales

De nombreux patients dépendants aux opioïdes souffrent de douleurs chroniques. Un traitement prolongé d'opioïdes conduit souvent à une hyperalgie et une tolérance croisée pour l'effet antalgique d'autres opioïdes [1]. La méthadone et la buprénorphine administrées sur le long terme aux dosages nécessaires pour le TBS ne présentent plus d'effets antalgiques (tolérance). En cas d'augmentation du dosage pour atteindre un effet antalgique, l'action antalgique est significativement plus courte que l'effet inhibiteur sur la survenue des symptômes de manque. La douleur agit comme un antagoniste des opioïdes. Par conséquent, les douleurs protègent du risque d'une dépression respiratoire en cas de prise supplémentaire d'opioïdes. Un traitement antalgique inadéquat augmente le risque d'une reprise de l'usage d'opiacés illicites, tandis qu'une antalgie opioïde adéquate le réduit.

### Recommandations

- Tout comme c'est le cas pour les personnes sans dépendance aux opioïdes, il est recommandé d'utiliser l'approche par paliers de l'OMS pour le traitement de la douleur des patients substitués [C].
- En cas de besoin et en particulier également sous méthadone, il est possible d'administrer des antalgiques de classe élevée (opioïdes) en progressant par paliers après le paracétamol ou les AINS, jusqu'à la disparition de la douleur. L'antalgie requiert dans ce cas un dosage d'opioïdes plus important et une prise plus fréquente [C].
- Le dosage du médicament de substitution doit être maintenu. Les symptômes de manque accentuent la sensibilité à la douleur [C].
- En cas de douleurs chroniques, il est préférable d'employer des opioïdes de longue demi-vie. La méthadone à dosage fixe, fractionné et parfois très élevé, donne les meilleurs résultats [C].
- Il est possible de combiner les traitements de méthadone pour la substitution et de morphine pour la douleur [C].
- En raison de la compétition sur les ROM, il est préférable de renoncer à aux antalgiques opioïdes en cas de TBS par la buprénorphine. Ils ne sont cependant pas contre-indiqués. Un changement pour un TBS par la méthadone est possible [C].
- Il faut veiller à la toxicité hépatique du paracétamol en cas d'atteinte hépatique, ainsi qu'au risque d'ulcère sous AINS [B].
- Les antidépresseurs et les antiépileptiques peuvent être considérés comme des traitements adjuvants [B].

## Références

1. Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W. Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy. *J Pain*. 2012;13:401-9.

## IV 8.2 Dimensions psychiques et sociales

### Notions fondamentales

Le double diagnostic psychiatrique, défini comme la comorbidité d'une maladie de l'addiction et d'autres troubles psychiques (dépression, anxiété, troubles de la personnalité, traumatismes entre autres) est fréquent [1]. Les troubles psychiques peuvent être à l'origine de la dépendance (automédication, contrôle des affects), survenir comme conséquence ou de manière indépendante. Souvent, à long terme, il n'est plus possible de différencier les causes et les conséquences. Le diagnostic des troubles psychiques est difficile en cas de dépendance aux opioïdes. Souvent, il n'est possible que lorsque les patients ont atteint une certaine stabilisation au cours d'un TBS ou d'un traitement à visée d'abstinence. Le risque suicidaire est en général nettement plus élevé lors de trouble de l'addiction [2].

Les comorbidités psychiatriques et les difficultés sociales peuvent augmenter, disparaître ou apparaître tout au long de la dépendance aux opioïdes. Les méta-analyses n'ont jusqu'à ce jour par montré que les approches psychothérapeutiques standards (dénommées thérapies psychosociales dans la littérature) étaient plus efficaces pour réduire l'usage de substances ou améliorer la santé psychique qu'un TBS standard. Les auteurs attirent pourtant l'attention sur certains aspects méthodologiques qui limitent l'interprétation [3,4].

L'expérience importante que la Suisse dispose en matière de TBS laisse conclure que pour des atteintes psychiques analogues, les patients motivés et stabilisés du point de vue de la substitution et les patients non dépendants suivent les traitements psychiques et psychothérapeutiques de manière comparable. Le lien de confiance et l'approche motivationnelle (motivational interviewing) peuvent faciliter leur mise en œuvre [5,6]. L'approche intégrée des traitements de la dépendance et des troubles psychiques requiert un certain pragmatisme et une adaptation individuelle [1]. Les traitements psychopharmacologiques peuvent être prescrits de manière judicieuse et se montrer efficaces, en tenant compte des interactions (CYP450, QTc, etc.) avec la substitution, d'autres médicaments prescrits et l'usage concomitant de substances [7].

L'usage de substances illicites et la dépendance sont souvent associés à des problèmes sociaux très complexes (chômage, sans domicile fixe, niveau de formation limité, violence, criminalité, prostitution, dettes, migration, stigmatisation, etc.) et à l'exclusion. Cette réalité peut empêcher le rétablissement complet et l'atteinte des objectifs du traitement [8-11]. L'usage de substances peut être la conséquence ou la cause de l'exclusion sociale : le mésusage des substances peut détériorer les conditions de vie, mais la marginalisation sociale peut aussi conduire à leur usage. Le lien entre l'usage de substances et l'exclusion sociale n'est cependant pas inéluctable : tout usager n'est pas désintégré socialement [12].

De nombreuses personnes avec une dépendance vivent dans une situation sociale précaire, sans travail ni déroulement structuré de leurs journées, elles ont peu de soutien et de contacts sociaux réguliers et vivent en général dans des conditions insatisfaisantes. La couverture des besoins fondamentaux quotidiens tels que la nourriture et le logement est souvent indispensable pour la bonne conduite du TBS, elle améliore la rétention en traitement [13-17].

L'obligation de suivre des traitements complémentaires et des interventions sociales ne montre pas d'avantages en termes de rétention ou d'adhérence [4]. Dans certaines circonstances, une telle approche peut même être contre productive lorsque les patients ne souhaitent pas se conformer à ces exigences [18]. Des études récentes montrent que durant les premiers mois de la substitution, la prescription de méthadone à elle seule réduit autant l'usage de substances illicites qu'un TBS associé à des mesures d'accompagnement

« psychosocial » obligatoire [19]. Les connaissances sont insuffisantes pour justifier que la substitution inclue obligatoirement des interventions médicales et sociales. Les personnes avec une dépendance qui ne peuvent pas recourir à un soutien additionnel ou qui ne le souhaitent pas (voir chapitre 1 4 *Ethique et droits humains internationaux*), doivent pouvoir bénéficier de la seule substitution pharmacologique, dans la mesure où la sécurité médicale est assurée.

Il peut être judicieux d'inclure la famille et l'environnement proche du patient, d'un commun accord avec ce dernier. Les groupes d'entraide, la mise à disposition de matériel d'information voire même lorsque c'est indiqué, des consultations avec la famille, sont recommandés [20].

## Recommandations

- Les problèmes sociaux et les troubles psychiques doivent être recherchés et diagnostiqués au début du TBS et tout au long du traitement [GCP]. Il faut particulièrement veiller au risque suicidaire [GCP].
- Outre la substitution, les patients doivent pouvoir disposer d'une offre importante en matière de traitements psychiatriques et de soutien social, avec un accès facilité [GCP]. La coordination doit être optimale [GCP].
- En concertation avec le patient, le médecin peut résoudre des problèmes sociaux de moindre envergure (accords avec l'employeur par exemple) [C].
- Eu égard les interactions pharmacologiques et les effets indésirables, les traitements psychiatriques/psychothérapeutiques se déroulent de manière comparable chez les patients avec ou sans dépendance [GCP].

## Références

1. Moggi F. Behandlungsstrategien: Psychische Störungen und Sucht (Doppeldiagnosen). 2012: <http://neurologie-psychiatrie.universimed.com/artikel/behandlungsstrategien-psychische-st%C3%B6rungen-und-sucht-doppeldiagnosen>
2. Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet*. 2009;373:1372-81.
3. Cleary M, Hunt G, Matheson S, Siegfried N, Walter G. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;(1):CD001088.
4. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD004147.
5. Smedslund G, Berg RC, Hammerstrøm KT, Steiro A, Leiknes KA, Dahl HM, Karlsen K. Motivational interviewing for substance abuse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5):CD008063.
6. Lundahl B, Burke BL. The effectiveness and applicability of motivational interviewing: a practice-friendly review of four meta-analyses. *J Clin Psychol*. 2009;65:1232-45.
7. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Moller HJ, Kasper S. The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12:160-187.
8. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Etat du phénomène de la drogue en Europe. Rapport annuel 2011 : [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_143743\\_FR\\_EMCDDA\\_AR2011\\_FR.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_143743_FR_EMCDDA_AR2011_FR.pdf)
9. Frischknecht U, Beckmann B, Heinrich M, Kniest A, Nakovics H, Kiefer F, Mann K, Hermann D. The vicious circle of perceived stigmatization, depressiveness, anxiety, and low quality of life in substituted heroin addicts. *Eur Addict Res*. 2011;17:241-9.
10. Lloyd C. Sinning and Sinned Against: The Stigmatisation of Problem Drug Users. London, The UK Drug Policy Commission (UKDPC). Policy Report 2010. S1-74: <http://www.ukdpc.org.uk/publication/sinning-sinned-against-stigmatisation-problem-drug-users/>
11. Miller CL, Fielden SJ, Tyndall MW, Zhang R, Gibson K, Shannon K. Individual and structural vulnerability among female youth who exchange sex for survival. *J Adolesc Health*. 2011;49:36-41.
12. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Social exclusion and reintegration – EMCDDA 2003 selected issue: <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index34907EN.html>
13. Salamina G, Diecidue R, Vigna-Taglianti F, Jarre P, Schifano P, Bargagli AM, Davoli M, Amato L, Perucci CA, Faggiano F. Effectiveness of therapies for heroin addiction in retaining patients in treatment: results from the VEdeTTE study. *Subst Use Misuse*. 2010;45:2076-92.
14. Kelly SM, O'Grady KE, Schwartz RP, Peterson JA, Wilson ME, Brown BS. The relationship of social support to treatment entry and engagement: The Community Assessment Inventory. *Subst Abuse*. 2010;31:43-52.

15. Bessant J, Coupland H, Dalton T, Maher L, Rowe J, Watts R. Heroin users, housing and social participation: attacking social exclusion through better housing. AHURI Final Report No. 42. 2003. Australian Housing and Urban Research Institute: <http://www.ahuri.edu.au/publications/projects/p30056/>
16. Alves D, Costa AF, Custodio D, Natario L, Ferro-Lebres V, Andrade F. Housing and employment situation, body mass index and dietary habits of heroin addicts in methadone maintenance treatment. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2011;13:11-4.
17. Schwartz RP, Kelly SM, O'Grady KE, Mitchell SG, Brown BS. Antecedents and correlates of methadone treatment entry: A comparison of out-of-treatment and in-treatment cohorts. *Drug Alcohol Depend.* 2011;115:23-9.
18. Peterson JA, Schwartz RP, Mitchell SG, Reisinger HS, Kelly SM, O'Grady KE, Brown BS, Agar MH. Why don't out-of-treatment individuals enter methadone treatment programmes? *Int J Drug Policy.* 2010;21:36-42.
19. Schwartz RP, Kelly SM, O'Grady KE, Gandhi D, Jaffe JH. Interim methadone treatment compared to standard methadone treatment: 4-Month findings. *J Subst Abuse Treat.* 2011;41:21-9.
20. National Collaboration Centre for Mental Health. Drug misuse – Psychosocialinterventions. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, editor. [National Clinical Practice Guideline 51]. 2008. London, Alden Press: <http://publications.nice.org.uk/drug-misuse-psychosocial-interventions-cg51>

## **IV 8.2.1 TDAH (trouble de déficit de l'attention/d'hyperactivité)**

### **Introduction**

Un chapitre séparé est consacré au TDAH dans le contexte des TBS, car ce trouble passe encore trop souvent inaperçu chez les patients dépendants et son traitement repose sur la prescription de médicaments classés parmi les stupéfiants.

### **Notions fondamentales**

La fréquence du TDAH de l'adulte est élevée chez les patients dépendants (jusqu'à 25%), ce qui s'accompagne d'une baisse de la qualité de vie, d'une comorbidité et d'une sévérité de l'addiction (« addiction severity ») plus importantes, avec un pronostic moins favorable [1,2]. Le diagnostic du TDAH n'est pas aisé en présence d'un trouble de l'addiction. D'une part, il n'y a pas de méthode diagnostique qui atteste de la présence d'un TDAH, son diagnostic est phénoménologique et repose cliniquement sur des informations émanant de plusieurs sources (anamnèse de l'enfance, éléments rapportés par les proches, entretiens structurés, questionnaires, etc.). D'autre part, les symptômes du TDAH et de l'addiction peuvent se chevaucher.

Le traitement de premier choix du TDAH chez les adultes est identique, en présence ou en l'absence d'un trouble de l'addiction, à savoir un traitement pharmacologique de stimulants tels que les amphétamines, le méthylphénidate et le modafinil. Parfois, ce type de prescription peut avoir une influence favorable sur le mésusage concomitant de substances psycho-actives. Le risque de mésusage du médicament est certes accru en présence de troubles de l'addiction, mais une approche très structurée du traitement peut le contenir [3]. Si le traitement est insatisfaisant, il peut être suspendu sans autre, les manifestations de sevrage sont minimales. L'atomoxétine (enregistré comme traitement de seconde intention du TDAH chez les enfants), les antidépresseurs tricycliques, la venlafaxine, le bupropion et la clonidine peuvent être considérés comme des médicaments de seconde intention, mais leur efficacité sur les symptômes du TDAH est inférieure à celles des stimulants. Des approches non pharmacologiques peuvent être utiles dans certains cas [4].

Les amphétamines ne figurent plus dans le Compendium Suisse des Médicaments, mais il est possible de les prescrire. Elles peuvent être importées (pays de la Communauté européenne, États-Unis et Canada) ou faire l'objet d'une préparation magistrale (l'importation est fastidieuse, attention également aux dispositions légales concernant la prescription « off-label » de stupéfiants !). En ce qui concerne le méthylphénidate, seul le Concerta® et le Focalin® (dexméthylphénidate) sont autorisés pour le traitement du TDAH chez les adultes, et encore, de manière limitée et à bas dosage. Tous les autres médicaments du traitement du TDAH chez les adultes sont prescrits « off-label ».

Les enfants atteints de TDAH présentent un risque plus élevé de développer ultérieurement un trouble de l'addiction en l'absence de traitement du TDHA ou lorsqu'il débute tardivement. Le traitement par les stimulants durant l'enfance n'augmente pas le risque, les enfants traités ont un risque comparable à celui de

la population normale [3].

Les patients qui suivent un TBS sont considérés comme des personnes dépendantes aux stupéfiants. C'est pourquoi, une prescription de méthylphénidate ou d'amphétamines requiert également une autorisation cantonale, tout comme le TBS.

### Recommandations

- La prescription de méthylphénidate est également indiquée en cas de TDAH confirmé chez les adultes avec une dépendance. Il faut veiller aux différentes indications du méthylphénidate qui figurent dans le Compendium et aux limites dans la liste des spécialités [B].
- En l'absence de résultat insatisfaisant avec le méthylphénidate, il est possible d'envisager une prescription d'amphétamines (dexamphétamine par exemple) (Attention à l'investissement !) [GCP].
- Une autorisation cantonale est nécessaire pour prescrire le méthylphénidate ou les amphétamines aux patients avec un TBS [GCP].

### Références

1. Carpentier PJ, Krabbe PF, van Gogh MT, Knapen LJ, Buitelaar JK, de Jong CA. Psychiatric comorbidity reduces quality of life in chronic methadone maintained patients. *Am J Addict.* 2009;18:470-80.
2. Kolpe M, Carlson GA. Influence of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms on methadone treatment outcome. *Am J Addict.* 2007;16:46-8.
3. Klassen LJ, Bilkey TS, Katzman M, Chokka P. Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder: Treatment Considerations. *Curr Drug Abuse Rev.* 2012 May 8. [Epub ahead of print].
4. Mariani JJ, Levin FR. Treatment strategies for co-occurring ADHD and substance use disorders. *Am J Addict.* 2007;16 Suppl 1:45-54.

## IV 9 Fin du traitement de substitution

### Notions fondamentales

Seule une minorité de personnes dépendantes aux opioïdes parviennent chaque année à une abstinence durable. La reprise de l'usage d'opioïdes illicites après l'arrêt du TBS est très fréquente (la rechute fait partie du diagnostic de la dépendance) et la mortalité est élevée [1].

Un encadrement intensif (bilans réguliers, adhérence, suivi rapproché) accroît le succès de l'arrêt de la substitution [2].

### Recommandations

- La volonté d'abstinence des patients doit être prise au sérieux. Leurs raisons (motivations personnelles, attentes réalistes ou espoirs irréalistes, pressions de l'entourage) doivent être explorées [GCP]. Les bénéfices et les inconvénients d'une substitution doivent être régulièrement abordés au cours du TBS [GCP].
- Il y a lieu d'aborder la question de la probabilité de la reprise de l'usage d'opioïdes illicites et de ses risques considérables (perte de tolérance et risque accru d'overdose fatale). La prudence est donc de mise au terme du TBS [A].
- Une réduction lente des médicaments de substitution peut atténuer les signes de sevrage [B].

➤ La réduction doit être lente (sur une période de plusieurs semaines ou mois) et elle doit être arrêtée ou suspendue lorsque des signes de déstabilisation apparaissent (reprise de l'usage concomitant de substances). Une augmentation du dosage des médicaments de substitution peut à nouveau être nécessaire [GCP].

## Références

1. Davoli M, Bargagli AM, Perucci CA, Schifano P, Belleudi V, Hickman M, Salamina G, Diecidue R, Vigna-Taglianti F, Faggiano F; VEdeTTE Study Group. Risk of fatal overdose during and after specialist drug treatment: the VEdeTTE study, a national multi-site prospective cohort study. *Addiction*. 2007;102:1954-9.
2. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD005031.

## IV 9.1 Méthadone

### Notions fondamentales

Une baisse progressive et lente du dosage quotidien permet de mettre fin à la substitution en ambulatoire et sans manifestation sévère de signes sevrage. L'algorithme de la réduction n'influence pas la perception subjective des patients lorsque plusieurs mois sont réservés pour arrêter le traitement [1,2]. En pratique, il semble souvent difficile de suspendre les derniers milligrammes de méthadone. Dans ce cas, il peut être judicieux d'opter pour la buprénorphine qu'il est plus facile d'arrêter [3].

### Recommandations

- Le dosage quotidien de méthadone peut être diminué sans problème de 5 mg par semaine. Des paliers hebdomadaires plus petits sont recommandés pour des dosages inférieurs à 20-30 mg/jour [GCP].
- Les fins de traitement peuvent être plus lentes ou plus rapides [GCP].
- En cas de difficulté lors des derniers milligrammes de méthadone, il est possible d'opter pour un traitement de buprénorphine qu'il est plus facile d'arrêter [GCP].

## Références

1. Dawe S, Griffiths P, Gossop M, Strang J. Should opiate addicts be involved in controlling their own detoxification? A comparison of fixed versus negotiable schedules. *Br J Addict*. 1991;86:977-82. Erratum in: *Br J Addict* 1992;87:1221.
2. Strang J, Gossop M. Comparison of linear versus inverse exponential methadone reduction curves in the detoxification of opiate addicts. *Addict Behav*. 1990;15:541-7.
3. Reed LJ, Glasper A, de Wet CJ, Bearn J, Gossop M. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opiate withdrawal: possible advantages of buprenorphine for the treatment of opiate-benzodiazepine codependent patients? *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:188-92.

## IV 9.2 Buprénorphine

### Notions fondamentales

Même si un arrêt subit de buprénorphine n'occasionne souvent pas de manifestations sévères de sevrage, la diminution lente est associée à de meilleurs résultats [1]. La véritable problématique n'est pas liée à la manière

de mettre fin au traitement, mais aux moyens de maintenir les patients suffisamment longtemps dans le TBS [2].

### Recommandations

- La buprénorphine peut être réduite chaque semaine de moitié (réduction exponentielle). Une réduction linéaire est également possible (diminution hebdomadaire du dosage de 2 mg par exemple) [C].
- En raison de sa liaison prolongée aux récepteurs, il serait même possible de procéder à un arrêt subit, y compris pour des dosages élevés, sans manifestations sévères de sevrage [B].
- Il est recommandé de définir la durée nécessaire pour l'arrêt du traitement d'un commun accord avec le patient [C].

### Références

1. Katz EC, Schwartz RP, King S, Highfield DA, O'Grady KE, Billings T, Gandhi D, Weintraub E, Glovinsky D, Barksdale W, Brown BS. Brief vs. extended buprenorphine detoxification in a community treatment program: engagement and short-term outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009;35:63-7.
2. Bell J, Trinh L, Butler B, Randall D, Rubin G. Comparing retention in treatment and mortality in people after initial entry to methadone and buprenorphine treatment. *Addiction*. 2009;104:1193-200.

## IV 10 Sevrage par les opioïdes

La dépendance aux opiacés est une maladie chronique avec un taux de rechute élevé. Les patients doivent être rigoureusement informés avant le sevrage des risques auxquels la reprise de l'usage d'opioïdes illicites les expose (perte de tolérance et risque accru d'overdose fatale) [1]. L'attitude à adopter en cas de reprise doit être communément prédéfinie. Les patients doivent être accompagnés de près pendant et après le sevrage, afin de prendre des dispositions dans le sens d'une stabilisation comme par exemple l'introduction d'un TBS, de préférence juste avant ou dans la mesure du possible aussitôt après la reprise de l'usage d'opioïdes illicites.

La méthadone et la buprénorphine ont fait leurs preuves pour le sevrage d'héroïne qui se fait généralement en ambulatoire. Une méta-analyse a montré une efficacité comparable des deux médicaments. Les manifestations de sevrage ont tendance à survenir moins fréquemment avec la buprénorphine [2,3]. Un sevrage par la buprénorphine peut être effectué en l'espace de 5 jours. Un démarrage à dosage élevé (16 mg) et une baisse conséquente semblent favorables. Il faut compter entre 20 à 30 jours pour un sevrage par la méthadone, avec un dosage moyen initial de l'ordre de 15 à 60 mg [4].

### Recommandations

- Avant de débiter le sevrage, le patient doit être soigneusement informé des risques de surdosage en cas de reprise de l'usage d'héroïne illicite. L'attitude à adopter dans ce cas doit être prédéfinie d'un commun accord avec le patient [A].
- La méthadone et la buprénorphine ont une efficacité comparable pour effectuer un sevrage d'héroïne [A].
- Le sevrage par la buprénorphine est plus rapide et présente moins de symptômes de sevrage [B].

### Références

1. Davoli M, Bargagli AM, Perucci CA, Schifano P, Belleudi V, Hickman M, Salamina G, Diecidue R, Vigna-Taglianti F, Faggiano F; VEdeTTE Study Group. Risk of fatal overdose during and after specialist drug treatment: the VEdeTTE study, a national multi-site prospective cohort study. *Addiction*. 2007;102:1954-9.

- Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD002025.
- Oreskovich MR, Saxon AJ, Ellis ML, Malte CA, Reoux JP, Knox PC. A double-blind, double-dummy, randomized, prospective pilot study of the partial mu opiate agonist, buprenorphine, for acute detoxification from heroin. *Drug Alcohol Depend.* 2005;77:71-9.
- Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003409.

## V Situations et groupes de patients particuliers

### V 1 Aspects liés au genre

#### *Notions fondamentales*

Les hommes et les femmes se différencient en termes de dépendance sur les plans biologiques, psychologiques et sociaux. En raison de leur métabolisme, les femmes peuvent devenir dépendantes avec des doses de substances nettement inférieures. Elles présentent plus fréquemment des troubles anxieux, dépressifs, alimentaires et des antécédents d'abus sexuels. Elles sont aussi plus fréquemment infectées par le VIH et le VHC. Leurs besoins de prise en charge sont différents, en partie en raison de leur responsabilité parentale. Les connaissances pour définir une prise en charge spécifique au genre optimale font encore défaut [1].

D'après les résultats d'études récentes, il existe quelques différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au sexe (y compris les effets indésirables) [2,3]. Les principales différences du métabolisme sont cependant dues à des variations génétiques, indépendamment du sexe. Le poids corporel et la répartition des volumes jouent un rôle marginal. Le dosage adéquat pour le traitement est donc à déterminer cliniquement et sur une base individuelle, autant chez les femmes que chez les hommes.

#### *Recommandation*

➡ Le dosage optimal du médicament de substitution doit être déterminé sur la base de critères cliniques identiques chez les femmes et chez les hommes [GCP].

#### *Références*

- World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/opioid\\_dependence\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf)
- Moody DE, Fang WB, Morrison J, McCance-Katz E. Gender differences in pharmacokinetics of maintenance dosed buprenorphine. *Drug Alcohol Depend.* 2011;118:479-83.
- Dahan A, Kest B, Waxman AR, Sarton E. Sex-specific responses to opiates: animal and human studies. *Anesth Analg.* 2008;107:83-95.

### V 2 Contraception

#### *Notions fondamentales*

L'aménorrhée est fréquente lors d'usage de substances illicites. Une grossesse reste possible, car l'ovulation peut se poursuivre. Le cycle menstruel se régularise souvent sous TBS, même si les saignements restent irréguliers. Les contraceptifs n'interagissent pas avec les médicaments de substitution.

## Recommandations

- Les hommes et femmes doivent être informés qu'une grossesse est possible lors de rapports sexuels non protégés, même en cas d'aménorrhée [A].
- Une contraception est vivement recommandée en raison de la vie instable de nombreuses personnes qui présentent une dépendance (privilégier des contraceptifs peu exigeants en termes d'adhérence comme des injections trimestrielles, des implants hormonaux ou le stérilet). Éviter le stérilet au cuivre en raison du risque élevé d'anémie [B].
- Lors de comportements sexuels à risque (sexe tarifé, échanges de services), l'usage de préservatifs pour les deux sexes (Femidom, Condom) est recommandé [B].

## V3 Grossesse

### Notions fondamentales

De par leur petite taille et leur caractère lipophile, la plupart des substances psycho-actives traversent la barrière placentaire et pénètrent dans la circulation fœtale, en agissant par conséquent sur le fœtus (effets sur le système nerveux central, accoutumance, tolérance). L'usage de substances illicites entraîne des risques de complications très importants pour la future mère et l'enfant, en raison de la fluctuation des concentrations des substances et des conditions sociales.

Les études sur la grossesse et la substitution portent seulement sur la méthadone et la buprénorphine. Le TBS réduit la mortalité materno-infantile, de même que les avortements spontanés et les naissances prématurées [1,2]. En l'état des connaissances actuelles, il n'est pas possible de déterminer quel médicament (méthadone ou buprénorphine) doit être utilisé pour le TBS durant la grossesse. Le taux de rétention en traitement semble meilleur avec la méthadone, également durant la grossesse. Cependant, les manifestations de sevrage chez le nouveau-né sont plus faibles en cas de substitution par la buprénorphine [1,3,4]. En raison de l'augmentation du volume circulatoire et des modifications métaboliques durant la grossesse qui accélèrent la dégradation de la méthadone, il est fréquemment, mais pas systématiquement non plus, nécessaire d'augmenter son dosage. La majorité des femmes semblent nécessiter une augmentation de 20% de buprénorphine et de méthadone, surtout durant le deuxième trimestre [4,5]. Même s'il est aujourd'hui clairement établi que le TBS durant la grossesse présente des bénéfices tant pour la mère que pour l'enfant, les conséquences sur le développement intra-utérin et la croissance de l'enfant restent en partie inexplicables [6,7] (voir Chapitre V 5 *Troubles du développement chez l'enfant*). De par la complexité de ce type de grossesse, une prise en charge somato psychosociale intensive est indiquée tout au long de la grossesse et après la naissance [8].

## Recommandations

- Le TBS doit être recommandé d'urgence lors de grossesse avec une dépendance aux opioïdes [A].
- Les grossesses des futures mères dépendantes aux opioïdes font partie des grossesses à risque. Souvent, le suivi indispensable de la grossesse ne devient possible que lorsque la mère débute le TBS [B].
- La méthadone et la buprénorphine peuvent être prescrites en cas de grossesse [B].
- Le sevrage est surtout contre-indiqué durant le premier et le troisième trimestre de la grossesse, en raison d'un risque de détresse fœtale [C]. Si un sevrage est tout de même envisagé durant la grossesse, les avantages potentiels doivent être mis en balance avec les risques de reprise de l'usage des substances illicites et les dangers que cela représente pour le fœtus et la mère.
- Il est préférable de répartir le dosage quotidien de méthadone en deux prises, car le pic de la concentration plasmatique d'une absorption unique peut réduire la fréquence cardiaque et les mouvements fœtaux [B].

- Le besoin d'adapter le dosage du médicament de substitution doit faire l'objet d'une évaluation clinique régulière (symptômes de manque) [B].
- Les futures mères doivent être informées des risques encourus par leur enfant en cas d'usage de substances psycho-actives pendant la grossesse (y compris le tabac) [C].
- Une réduction du dosage de la substitution en guise de préparation à la naissance n'est pas indiquée [B]. Elle devrait cependant être considérée après l'accouchement.
- Le besoin d'un soutien social doit être systématiquement évalué et mis en place le cas échéant. La coordination des soins médicaux, des mesures sociales et tutélaires est fondamentale [C].
- Le développement de l'enfant doit absolument faire l'objet d'un suivi régulier en raison de la fréquence élevée des troubles du comportement [C].

## Références

1. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(2):CD002207.
2. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/opioid\\_dependence\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf)
3. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, O'Grady KE, Selby P, Martin PR, Fischer G. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. New Engl J Med. 2010;363:2320-31.
4. Bakaysa S, Heil S, Meyer M. Buprenorphine dose changes during gestation. Am J Obstet Gynecol. 2009;201:(abstr. 833).
5. Albright B, de la Torre L, Skipper B, Price S, Abbott P, Rayburn W. Changes in methadone maintenance therapy during and after pregnancy. J Subst Abuse Treat. 2011;41:347-53.
6. Lester BM, Lagasse LL. Children of addicted women. J Addict Dis. 2010;29:259-76.
7. Mactier H. The management of heroin misuse in pregnancy: time for a rethink? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011;96:F457-60.
8. Brulet C, Chanal C, Ravel P, Mazurier E, Boulot P, Faucherre V. Un suivi multidisciplinaire et un soutien psychosocial diminuent les complications de la dépendance aux opiacés chez les femmes enceintes 114 grossesses suivies en 5 ans. Presse Med. 2007;36:1571-80.

## V 4 Problèmes néonataux

### Notions fondamentales

Environ deux tiers des nouveau-nés de mères avec un TBS présentent des symptômes de sevrage (syndrome d'abstinence néonatale SAN), en général 24 à 48 heures après la naissance. Ils atteignent leur maximum après trois à quatre jours, mais peuvent aussi survenir plus tardivement. Le dosage de la substitution joue un rôle négligeable dans l'apparition du SAN [1]. La grande variabilité dans l'intensité, l'apparition et la durée des symptômes dépend généralement de l'usage d'autres substances. Sous buprénorphine, la durée du sevrage des nouveau-nés semble plus courte que sous méthadone [2], mais la rétention en traitement des futures mères est moins bonne.

Le syndrome de sevrage du nouveau-né se traite relativement bien. Il semble moins marqué en cas d'allaitement (effectuer un sevrage lent) [3]. Il peut être atténué au moyen d'une solution morphinique sans alcool, éventuellement associée à la clonidine ou au phénobarbital [4,5].

### Recommandations

- L'accouchement doit se dérouler en milieu hospitalier, car il s'agit de naissances à risques. De plus, les mesures de protection de l'enfant peuvent mieux être assurées dans des centres spécialisés [C].

➔ Il est généralement recommandé que les mères qui absorbent des médicaments psychotropes tels que la substitution allaitent [B].

## Références

1. Cleary BJ, Donnelly J, Strawbridge J, Gallagher PJ, Fahey T, Clarke M, Murphy DJ. Methadone dose and neonatal abstinence syndrome - systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2010;105:2071-84.
2. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, O'Grady KE, Selby P, Martin PR, Fischer G. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *New Engl J Med* 2010;363:2320-31.
3. Jansson LM, Choo R, Velez ML, Harrow C, Schroeder JR, Shakleya DM, Huestis MA. Methadone maintenance and breastfeeding in the neonatal period. *Pediatrics*. 2008;121:106-14.
4. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD002059.
5. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD002053.

## V 5 Troubles du développement de l'enfant

### Notions fondamentales

L'effet intra-utérin de la substitution sur le développement de l'enfant est difficile à estimer, car ce dernier dépend de nombreux facteurs médicaux, psychologiques et sociaux. Les enfants de mères avec un TBS peuvent présenter des troubles du développement et du comportement potentiellement liés à des problèmes du développement cérébral (diminution du volume cérébral et amincissement du cortex). Celui-ci est influencé par des facteurs génétiques, l'alimentation, l'usage de substances psycho-actives, la prise de médicaments et la présence de comorbidités. Les études in vivo (chez les rats et les souris) ont montré que les opioïdes (morphine, buprénorphine, méthadone) avaient un effet direct sur la gliogenèse et l'apoptose des neurones durant l'embryogenèse. Des études cliniques sur les enfants exposés seulement aux opioïdes in utero font défaut [1-5].

Les enfants de mères avec une dépendance à l'héroïne présentent un risque plus élevé de strabisme et de mort subite. De nombreux facteurs influencent le développement de l'enfant, y compris le poids de naissance, une éventuelle naissance prématurée, la croissance physique, le niveau d'intelligence, les compétences relationnelles et l'environnement social [6].

### Recommandations

➔ Les enfants de parents dépendants présentent un risque de troubles du développement et du comportement. Un suivi régulier par le médecin traitant, le pédiatre, et éventuellement le recours à un service de protection de l'enfance sont recommandés [GCP].

## Références

1. Walhovd KB, Moe V, Slinning K, Siqveland T, Fjell AM, Bjørnebekk A, Smith L. Effects of prenatal opiate exposure on brain development-a call for attention. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:390.
2. Konijnenberg C, Melinder A. Prenatal exposure to methadone and buprenorphine: a review of the potential effects on cognitive development. *Child Neuropsychol*. 2011;17:495-519.
3. Woodward LJ, Spencer C, Weisenfeld N, Watts N, Warfield S. Infants exposed to methadone during pregnancy have reduced brain tissue volume. *J Paediatr Child Health* 2010;46:52.
4. Walhovd KB, Watts R, Amlien I, Woodward LJ. Neural tract development of infants born to methadone-maintained mothers. *Pediatr Neurol*. 2012;47:1-6.

5. Whitham JN, Spurrier NJ, Sawyer MG, Baghurst PA, Taplin JE, White JM, Gordon AL. The effects of prenatal exposure to buprenorphine or methadone on infant visual evoked potentials. *Neurotoxicol Teratol* 2010;32:280-8.
6. Soepatmi S. Developmental outcomes of children of mothers dependent on heroin or heroin/methadone during pregnancy. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;404:36-9.

## V 6 Interculturalité et TBS

### Notions fondamentales

En Suisse, et la tendance est à l'augmentation, environ 20% des patients avec un TBS sont migrants ou issus de la migration (deuxième, troisième génération).

Des facteurs linguistiques, de compréhension socioculturelle ou parfois aussi des entraves liées au droit de séjour des étrangers interfèrent avec la bonne conduite du TBS (manque d'adhérence). D'autres difficultés proviennent des connaissances insuffisantes sur le sens des substances illicites dans diverses cultures ou sur la notion de maladie de la dépendance et des traitements, de même qu'un manque de confiance vis à vis du soignant ou de l'option thérapeutique privilégiée. A cela s'ajoute encore la socialisation biculturelle des migrants dont les parents ont souvent des attentes qui vont à l'encontre de la réalité vécue par le patient (double nationalité). Le niveau de formation et de qualification moyenne ainsi que les opportunités professionnelles diffèrent grandement entre les jeunes suisses et les migrants. Dans de nombreux domaines de la vie courante, les migrants sont confrontés à leur manque de connaissances et aux difficultés de compréhension. Un trouble de l'addiction ou une maladie de la dépendance potentialise encore la stigmatisation. Il s'ensuit des expériences de discrimination, des difficultés d'orientation, une exclusion sociale avec le corollaire fréquent de la perte de l'estime de soi. L'irrégularité des conditions de séjour des requérants d'asile et des sans papiers occasionne de surcroît un fardeau psychosocial.

D'autre part, la compétence interculturelle dans le traitement des troubles de l'addiction fait en grande partie défaut. Les points de vue des migrants et de leurs thérapeutes sont souvent différents, car la signification et les symboles des langues divergent, tout comme les représentations des maladies et de leur traitement, l'importance du noyau familial et d'autres aspects liés au genre. La communication verbale et non verbale peut comporter des éléments significatifs que l'on peut expliciter grâce à l'emploi d'une langue commune.

### Recommandations

- L'emploi de la langue maternelle du patient ou le recours à un service de traduction spécialisé dans le domaine de la santé augmentent significativement les chances de succès du TBS et sont par conséquent recommandés. Il y a lieu pourtant d'éviter le recours d'un proche pour la traduction (sollicitation trop grande, codépendance). Il existe de nombreux services de traduction et d'interprétation transculturelle spécialisés dans la santé en Suisse [GCP].
- En commun avec le patient, définir une personne ressource familiarisée avec le contexte socioculturel et les problèmes liés à la migration. Celle-ci doit aussi pouvoir exercer une fonction de médiateur pour surmonter les difficultés socioculturelles entre le patient et le thérapeute [GCP].
- La contribution des experts de communautés migrantes et de proches est également concluante [GCP].
- Le recours à une approche de type « empowerment » est essentiel, afin de renforcer les ressources individuelles, l'estime de soi et la responsabilité personnelle du patient migrant [GCP].
- Les migrants atteints d'un syndrome de stress post traumatique peuvent bénéficier d'une psychothérapie complémentaire au TBS [GCP].
- Durant le TBS, des échanges réguliers avec les services spécialisés de la migration ou les institutions concernées sont préconisés afin de garantir la continuité du traitement [GCP].

## Références

1. Salman R, Tuna S, Lessing A. (Hrsg) 1999. Handbuch interkulturelle Suchthilfe: Modelle, Konzepte und Ansätze der Prävention, Beratung und Therapie. Psychosozial Verlag.
2. Infodrog (Eds.) 2009. Intervention spécifique à la migration dans le domaine des dépendances. Implications pour la pratique: [http://infodrog.ch/index.php/materiels.html?file=tl\\_files/templates/InfoDrog/user\\_upload/materialien\\_fr/Manuel\\_Migration.pdf](http://infodrog.ch/index.php/materiels.html?file=tl_files/templates/InfoDrog/user_upload/materialien_fr/Manuel_Migration.pdf)

## Sites internet

Site « Migration et santé » de l'OFSP: <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/07685/index.html?lang=fr>

Les services d'interprétariat interculturel régionaux:

<http://www.inter-pret.ch/fr/linterpretariat-communautaire/les-services-dinterpretariat-regionaux.html>

## V 7 Vieillesse des patients dépendants aux opioïdes

### Notions fondamentales

L'âge moyen des patients avec un TBS augmente [1]. Au cours de la prochaine décennie, un nombre relativement important de personnes dépendantes aux opioïdes, avec ou sans traitement de substitution, sera amené à recourir aux structures de soins destinées aux aînés. Ces patients présentent en général les maladies liées au vieillissement plus précocement et plus fréquemment que la population générale des aînés [2-4]. A cela s'ajoutent l'ostéoporose avec un risque de fracture plus élevé, des carences alimentaires, des infections chroniques (VIH, hépatites virales), des insuffisances hépatiques et rénales, des maladies respiratoires ou cardiovasculaires (essentiellement dues au tabac et à l'alcool) et des troubles cognitifs d'origine multiple [3,5]. Le métabolisme se modifie également avec l'âge. Il est plus lent et des adaptations du dosage peuvent être nécessaires.

Les réseaux de soins médicaux et les ressources sociales requièrent de la flexibilité pour permettre de répondre aussi longtemps que possible au besoin croissant des soins dans l'environnement familial des patients [6]. Par la suite, plusieurs lieux de vie peuvent être envisagés, tels que les résidences pour personnes âgées ou des établissements disposant de diverses formes d'encadrement [6].

### Recommandations

- ➔ Dans la mesure du possible, les patients avec un TBS doivent bénéficier des soins dans leur propre environnement. Les services de soins à domicile doivent se familiariser avec les TBS. Lorsque le patient ne peut plus se déplacer, le médecin prescripteur et les institutions doivent garantir les soins à domicile [C].
- ➔ L'accès au TBS dans les résidences pour personnes âgées doit faire l'objet d'une collaboration entre services d'addictologie, médecins généralistes et directeurs des résidences [C].

## Références

1. Maffli E, Delgrande Jordan M. Altersentwicklung in der Suchthilfe: neue Herausforderungen für die Praxis? SuchtMagazin. 2010;3:16-9.
2. Rajaratnam R, Sivesind D, Todman M, Roane D, Seewald R. The aging methadone maintenance patient: treatment adjustment, long-term success, and quality of life. J Opioid Manag. 2009;5:27-37.
3. Rosen D, Smith ML, Reynolds CF 3rd. The prevalence of mental and physical health disorders among older methadone patients. Am J Geriatr Psychiatry. 2008;16:488-97.
4. Fareed A, Casarella J, Amar R, Vayalapalli S, Drexler K. Benefits of retention in methadone maintenance and chronic medical conditions as risk factors for premature death among older heroin addicts. J Psychiatr Pract. 2009;15:227-34.
5. Gonzalez R, Cherner M. Co-factors in HIV neurobehavioural disturbances: substance abuse, hepatitis C and aging. Int Rev Psychiatry. 2008;20:49-60.
6. Duersteler K, Vogel M. Substitutionsbehandlungen kommen in die Jahre – die PatientInnen auch. SuchtMagazin. 2010;3:29-33.

## V 8 Aptitude et capacité à conduire

### Notions fondamentales

Le peu d'études évaluant l'aptitude à conduire (conditions générales psychiques, physiques et caractérielles pour une conduite sécurisée d'un véhicule à moteur [5]) et la capacité à conduire (capacités physiques et psychiques d'une conduite sécurisée liées à des situations et à des périodes de temps données) sous dosage constant d'opioïdes dans un traitement de douleur chronique ou un TBS concluent toutes que la prise régulière d'opioïdes ne modifie généralement pas l'aptitude ou la capacité à conduire, et ce indépendamment de l'opioïde et de son dosage. Il doit cependant être stable. Au début d'un traitement aux opioïdes ou durant la phase de stabilisation, le patient devrait renoncer à conduire pour une durée de deux à trois semaines. D'autres facteurs liés à la personnalité jouent un rôle important dans la détermination de l'aptitude à conduire, et l'usage concomitant de substances psychotropes ou la prise de médicaments prescrits par le médecin (benzodiazépines, antidépresseurs) dans la détermination de la capacité à conduire.

Le médecin traitant est tenu d'informer de manière approfondie les patients avec un TBS des risques liés à la conduite d'un véhicule et le cas échéant, de leur conseiller d'y renoncer. Il doit également être clairement indiqué que la responsabilité et la décision de conduire un véhicule ne relèvent pas du médecin, mais exclusivement du patient [1-4]. Si l'aptitude à conduire est visiblement réduite, le médecin peut en informer les autorités compétentes [6].

### Recommandations

- Lorsque le dosage de substitution est stable (après quelques semaines), en l'absence d'usage concomitant (détection dans les urines et clinique) et de traits de personnalité allant à l'encontre d'une conduite responsable, la remise en question de l'aptitude et de la capacité à conduire est inappropriée. En cas de doute, une évaluation individuelle est indiquée (examen des capacités psychomotrices ou des traits de personnalité par exemple) [GCP].
- Au début d'un TBS ou durant la phase de stabilisation, le patient devrait s'abstenir de conduire des véhicules [GCP].
- Le médecin a l'obligation légale d'informer le patient d'une façon appropriée. Cet entretien doit être documenté dans le dossier [GCP].
- Le médecin peut signaler les patients qui sont inaptes à conduire aux autorités compétentes (autorités de surveillance des médecins et bureaux de la circulation routière) [GCP].

### Références

1. Bernard JP, Mørland J, Krogh M, Khiabani HZ. Methadone and impairment in apprehended drivers. *Addiction*. 2009;104:457-64.
2. Corsenac P, Lagarde E, Gadegbeku B, Delorme B, Tricotel A, Castot A, Moore N, Philip P, Laumon B, Orriols L. Road traffic crashes and prescribed methadone and buprenorphine: a French registry-based case-control study. *Drug Alcohol Depend*. 2012;123:91-7.
3. Sabatowski R, Berghaus G, Lorenz J, Bingel U, Brunnauer A, Strumpf M, Albrecht M, Radbruch L. Aktueller Stand der Beurteilung des Opioidinflusses auf die Fahrsicherheit. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133 Suppl 2:S47-50.
4. Shmygalev S, Damm M, Weckbecker K, Berghaus G, Petzke F, Sabatowski R. The impact of long-term maintenance treatment with buprenorphine on complex psychomotor and cognitive function. *Drug Alcohol Depend*. 2011;117:190-7.
5. RS 741.01 Loi fédérale sur la circulation routière (LCR), Art. 14: [http://www.admin.ch/ch/f/rs/741\\_01/a14.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/741_01/a14.html)
6. RS 741.01 Loi fédérale sur la circulation routière (LCR), Art. 15d al. 1e & 3 : [http://www.admin.ch/ch/f/rs/741\\_01/a15d.html](http://www.admin.ch/ch/f/rs/741_01/a15d.html)

## V 9 Aptitude au travail

### **Notions fondamentales**

Les assurances émettent toujours des réserves sur l'aptitude au travail des patients avec un TBS, notamment lors de la manipulation d'appareillage lourd. La littérature scientifique est inexistante à ce sujet.

### **Recommandations**

- L'aptitude au travail doit être abordée comme l'aptitude et la capacité à conduire, au sens où elle n'est pas invalidée de manière générale et, en cas de doute, elle doit faire l'objet d'une évaluation individuelle. Les contraintes légales pour les activités qui requièrent des autorisations sont à prendre en compte [C].

## V 10 TBS en milieu institutionnel

### **Généralités**

La littérature scientifique concernant les TBS en milieu institutionnel reste sommaire, en dépit d'expériences riches et concluantes dans ce contexte. Certains éléments spécifiques au milieu institutionnel présentent des avantages pour les TBS.

### V 10.1 TBS en milieu hospitalier

#### **Notions fondamentales**

Lors de l'hospitalisation, l'usage de substances (illicites ou prescrites) est en règle générale interrompu, avec pour résultat un syndrome de sevrage. Le sevrage présente toujours un bouleversement majeur et la nécessité d'exiger un tel effort de la part des patients doit être mesurée. Un TBS en cours doit donc être poursuivi. L'hospitalisation peut aussi être considérée comme une opportunité pour débiter un TBS [1-3].

#### **Recommandations**

- Un traitement somatique ou psychique, en particulier lorsqu'il s'impose dans l'urgence, est en général un moment inapproprié pour entreprendre un sevrage [GCP].
- Un TBS doit pouvoir être poursuivi en cas d'hospitalisation (somatique et psychiatrique). Un dosage insuffisant doit être adapté [GCP].
- Pour les patients sans TBS, la substitution peut être débutée sans autre en milieu hospitalier somatique ou psychiatrique. L'indication peut même être urgente pour empêcher que les patients n'interrompent prématurément les traitements prévus en raison de signes de manque [GCP].
- Après la sortie, la poursuite du TBS (auprès du généraliste, pharmacien, centre spécialisé) doit être recommandée au patient. Il appartient à l'hôpital de l'anticiper, de prendre contact avec les institutions correspondantes et d'entreprendre les démarches nécessaires auprès des autorités compétentes [GCP].
- En présence de signes de sevrage, d'impossibilité de vérifier si le patient bénéficie d'un TBS et en l'absence

de médicaments de substitution à l'hôpital (durant la nuit par exemple), une absorption provisoire de 20 mg de morphine per os toutes les 4 heures est possible [GCP].

## Références

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Drug misuse Opioid detoxification. NICE clinical guideline 52 Developed by the National Collaborating Centre for Mental Health. 2007: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG52NICEGuideline.pdf>
2. Haber PS, Demirkol A, Lange K, Murnion B. Management of injecting drug users admitted to hospital. *Lancet*. 2009;374:1284-93.
3. Department of Health (England), and the devolved administrations. Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management. London: Department of Health (England), the Scottish Government, Welsh Assembly Government and Northern Ireland Executive. 2007: [http://www.nta.nhs.uk/uploads/clinical\\_guidelines\\_2007.pdf](http://www.nta.nhs.uk/uploads/clinical_guidelines_2007.pdf)

## V 10.2 TBS en milieu carcéral

### Notions fondamentales

Un traitement pharmacologique de la dépendance aux opioïdes doit être accessible à tous les patients qui le nécessitent, y compris en milieu carcéral (voir Chapitre I 4 *Ethique et droits humains internationaux*) [1].

Les personnes avec une dépendance à l'héroïne qui sont placées en état d'arrestation peuvent présenter un syndrome de sevrage en l'absence de traitement approprié. Ainsi, elles ne disposent pas de conditions favorables pour les auditions, ce qui peut entraîner une prolongation de la durée d'incarcération. Les sevrages contraints doivent être évités, tant au poste de police qu'en prison (voir Chapitre I 4 *Ethique et droits humains internationaux*) [2,3].

Les opioïdes sont le traitement de premier choix du sevrage, également en milieu carcéral. L'incarcération peut être un moment opportun pour débiter un TBS.

Un TBS en cours doit être poursuivi après vérification des dosages. Plusieurs facteurs doivent être pris en compte pour éviter un surdosage accidentel : à l'extérieur, les patients n'absorbent souvent pas l'intégralité de leur traitement ou absorbent des substances stimulantes ; l'observance est plus régulière en prison. Par conséquent, le dosage doit en général plutôt être revu à la baisse [4]. En cas d'interruption du traitement durant 48 heures ou plus, il faut prendre en compte la baisse de la tolérance et adapter le dosage [3,4].

L'usage de substances a tendance à diminuer durant l'incarcération, mais l'exposition à certains risques augmente, notamment le partage du matériel d'injection. L'absence de substitution durant l'incarcération rend les patients particulièrement vulnérables durant la période qui suit la libération. Ils perdent leur tolérance aux opiacés en quelques jours d'incarcération et beaucoup reprennent leur dose habituelle immédiatement après la libération ou durant les congés, une quantité devenue toxique en raison de leur manque de tolérance. Durant l'incarcération, le TBS protège de l'usage d'héroïne et des comportements à risque liés aux injections. Lors de la libération, il exerce un effet protecteur contre l'overdose et il augmente la probabilité de poursuivre un TBS dans la communauté [1,3,5-13].

En présence de risques manifestes de reprise de l'usage et d'overdose à la sortie, un TBS peut être envisagé en vue de préparer la sortie. Le dosage est défini de la même manière que pour un suivi ambulatoire.

Il est préférable d'envisager une remise contrôlée du traitement quotidien sous forme de solution buvable [4]. Une absorption le matin facilite l'observation des patients par rapport à un surdosage accidentel ou un usage concomitant d'autres médicaments (prescrits ou non) dont l'effet se cumulerait à celui du TBS.

Les traitements des maladies somatiques doivent également être poursuivis lors de l'incarcération. En particulier, les thérapies antivirales VIH et les traitements de l'hépatite C doivent absolument être maintenus, en raison des risques de développement de résistances et d'échec thérapeutique.

D'un point de vue organisationnel, les services médicaux des prisons en Suisse relèvent encore largement des administrations pénales. L'indépendance des soins n'est donc pas garantie et la protection des données médicales individuelles est insuffisante [14]. La pénalisation d'une entrave au règlement interne de la prison par une réduction du dosage des médicaments de substitution est un châtement corporel absolument inimaginable dans le système juridique suisse.

## Recommandations

- Les sevrages doivent être traités par les opioïdes, selon les mêmes indications que pour les patients en liberté [GCP].
- L'abstinence contrainte doit être évitée [GCP].
- Le TBS doit être poursuivi lors de la privation de liberté (détention provisoire ou exécution de peine) [GCP].
- L'introduction d'un TBS est en général indiquée auprès des patients sans substitution, afin de les protéger des comportements à risque durant la détention, de l'overdose (lors des congés et au moment de sortie) et pour faciliter la poursuite d'un TBS après la libération [A].
- La pénalisation d'une entrave au règlement interne de la prison par une réduction du dosage des médicaments de substitution est contraire aux droits de l'homme et donc interdite [GCP].
- Pour garantir une approche selon des normes éthiques optimales, les services de santé devraient être administrativement indépendants des structures judiciaires [GCP].

## Références

1. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/opioid\\_dependence\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf)
2. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (RPSGB). Pharmaceutical Care of Detainees in Police Custody - cited in: Department of Health (England) and the devolved administrations. 2007: [http://www.nta.nhs.uk/uploads/clinical\\_guidelines\\_2007.pdf](http://www.nta.nhs.uk/uploads/clinical_guidelines_2007.pdf)
3. Department of Health (England), and the devolved administrations. Drug Misuse and Dependence: UK Guidelines on Clinical Management. London: Department of Health (England), the Scottish Government, Welsh Assembly Government and Northern Ireland Executive. 2007: [http://www.nta.nhs.uk/uploads/clinical\\_guidelines\\_2007.pdf](http://www.nta.nhs.uk/uploads/clinical_guidelines_2007.pdf)
4. Westra M, de Haan HA, Arends MT, van Everdingen JJ, Klazinga NS; Centraal BegeleidingsOrgaan. [Guideline 'Medicinal care for drug addicts in penal institutions']. Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:A726.
5. Gordon MS, Kinlock TW, Miller PM. Medication-assisted treatment research with criminal justice populations: challenges of implementation. Behav Sci Law. 2011;29:829-45.
6. Gordon MS, Kinlock TW, Schwartz RP, O'Grady KE. A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: findings at 6 months post-release. Addiction. 2008;103:1333-42.
7. Chandler RK, Fletcher BW, Volkow ND. Treating drug abuse and addiction in the criminal justice system: improving public health and safety. JAMA. 2009;301:183-90.
8. Hedrich D, Alves P, Farrell M, Stöver H, Møller L, Mayet S. The effectiveness of opioid maintenance treatment in prison settings: a systematic review. Addiction. 2012;107:501-17.
9. Cropsey KL, Lane PS, Hale GJ, Jackson DO, Clark CB, Ingersoll KS, Islam MA, Stitzer ML. Results of a pilot randomized controlled trial of buprenorphine for opioid dependent women in the criminal justice system. Drug Alcohol Depend. 2011;119:172-8.
10. Leach D, Oliver P. Drug-related death following release from prison: a brief review of the literature with recommendations for practice. Curr Drug Abuse Rev. 2011;4:292-7.
11. McKenzie M, Zaller N, Dickman SL, Green TC, Parihk A, Friedmann PD, Rich JD. A randomized trial of methadone initiation prior to release from incarceration. Subst Abuse. 2012;33:19-29.
12. Kinlock TW, Gordon MS, Schwartz RP, Fitzgerald TT, O'Grady KE. A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: Results at 12 months postrelease. J Subst Abuse Treat. 2009;37:277-85.
13. Dolan KA, Shearer J, MacDonald M, Mattick RP, Hall W, Wodak AD. A randomised controlled trial of methadone maintenance treatment versus wait list control in an Australian prison system. Drug Alcohol Depend. 2003;72:59-65.
14. Commission Centrale d'Ethique de l'Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM). Autorité de l'Etat et éthique médicale Conditions cadres pour

## V 10.3 TBS en milieu résidentiel

### **Notions fondamentales**

Différents centres résidentiels admettent désormais les patients avec un TBS. Ces mesures ont permis à ces patients auparavant exclus de la réhabilitation sociale en milieu résidentiel d'accéder également à ce type de traitement. Une étude a montré qu'ils présentaient un taux de succès comparable à ceux qui n'avaient pas de substitution [1]. Les centres doivent développer une collaboration étroite avec les professionnels de santé (médecins, infirmières) et assurer un cadre sécurisé pour la remise du TBS.

### **Recommandations**

➔ Des centres résidentiels peuvent accueillir des patients avec une substitution, pour autant qu'une collaboration avec des professionnels de santé et un cadre bien défini de prescription et de remise du traitement soient établis [GCP].

### **Références**

1. Sorensen JL, Andrews S, Delucchi KL, Greenberg B, Guydish J, Masson CL, Shopshire M. Methadone patients in the therapeutic community: a test of equivalency. Drug Alcohol Depend. 2009;100:100-6.

### **Remerciements**

Nous remercions l'Office fédéral de la santé publique à Berne pour le soutien financier accordé à l'élaboration des présentes recommandations, ainsi que toutes les personnes qui ont contribué à cet effort par la rédaction ou la transmission de conseils de modifications.