

INITIATION D'UN TRAITEMENT AGONISTE OPIOÏDE (TAO)

09.11.2023



rfsm
fnpg

Réseau fribourgeois de santé mentale
Freiburger Netzwerk für psychische Gesundheit

Drsse L. Clivaz Mariotti
Centre Cantonal
d'addictologie, Fribourg

Conflits d'intérêts

Aucun

Objectifs

- Acquisition des outils nécessaires à l'introduction d'un traitement de substitution chez un patient souffrant de dépendance à l'héroïne
- Susciter l'intérêt pour une telle prise en charge

Traitements de substitution

- (R,S)-méthadone (**Méthadone®**)
- (R)-méthadone = lévométhadone (**L-Polamidon®**)
- Buprénorphine (**Subutex®**)
- Buprénorphine + Naloxone (**Suboxone®**)
- Morphine retard (**SevreLong®**)
- Diacétylmorphine (**Diaphin®**): depuis juin 2021 à Fribourg

Traitement de substitution : Fribourg

www.substitution-online.ch

Traitement de substitution : Fribourg

- Le médecin doit obtenir une autorisation de prescription de la part du médecin cantonal (formation TAO de base obligatoire)
- Demande d'autorisation auprès du médecin cantonal au moyen de la plateforme internet au début du traitement
- Les changements de dosage, ainsi que les fins de traitements doivent être annoncés par le biais de la plateforme
- Interdiction de prescription de Dormicum®/Rohypnol® sauf autorisation

Substitution application

Accueil Traitements Mon compte Déconnexion



Nouveaux
En attente
Existants



Nouveau traitement

FR DE IT

Cliquez sur le bouton *Enregistrer* si vous n'avez pas fini la saisie du formulaire et que désirez interrompre votre travail. Une fois tous les champs obligatoires (rouge) remplis, vous pouvez transmettre le formulaire en cliquant le bouton *Soumettre*.

ADMISSION

Enregistrer

Données administratives

Patient

Sexe *

- homme
- femme

Date de naissance *

 59

Première nationalité

Deuxième nationalité

Lieu d'origine (CH)

Etat civil

- célibataire
- marié-e
- séparé-e (juridiquement)
- divorcé-e
- veuf/veuve
- partenariat enregistré (PaCS)
- pas connu

Contrat thérapeutique

- Le contrat thérapeutique mentionne à juste titre des règles strictes
- Plan d'anticipation des risques (à ajouter au dossier du patient)
- Cependant, la prise en charge et le suivi se basent, comme pour toute autre pathologie, sur l'écoute et l'empathie, avec comme outil principal l'entretien motivationnel
- Maintien du contrat en discussion dans plusieurs cantons (remplacement par un plan d'anticipation conjoint des risques)

Choix du TAO

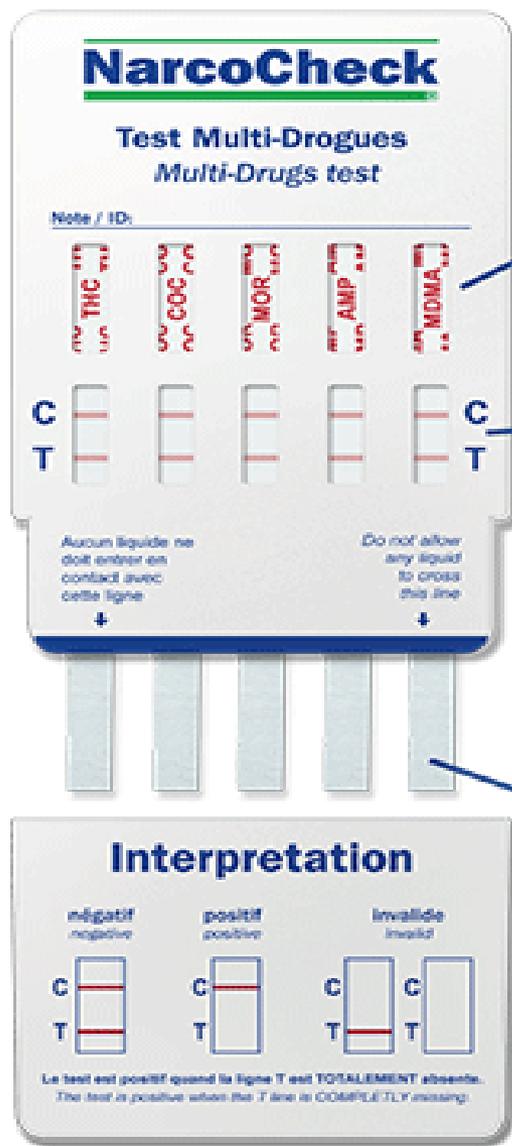
- Choix du patient
- Contre-indications médicales
- Disponibilités



Anamnèse complète : mode de consommation d'opiacés, traitements préalables, usage d'autres substances, problèmes médicaux et psychologiques, contexte social et familial

Choix du TAO

- Informations détaillées au patient sur les divers traitements possibles (avantages/inconvénients)
- Information sur les risques de consommations parallèles
- Examen somatique
- Prise de sang, ECG
- Prise d'urines (pour confirmer la consommation d'opiacés et rechercher d'autres substances)



Désignation des drogues

Chaque bandelette urinaire composant le test dépiste une drogue spécifique. Un code à 3 ou 4 lettres est inscrit sur chaque bandelette afin d'identifier la substance qu'elle dépiste.

Zone de résultats

Avant le test, elle est totalement blanche.

Après le test, 1 à 2 lignes rouges horizontales s'affichent sur chaque bandelette :

(C) → ligne de contrôle : définit si le test est valide ou non.

(T) → ligne de test : définit si le résultat est positif ou négatif.

Zones d'absorption (extrémités des bandelettes)

Elles doivent être plongées dans l'échantillon urinaire, afin d'absorber la quantité de liquide nécessaire au test. Le liquide migre alors le long des bandelettes jusqu'à la zone de résultats.

Couvercle de protection.

Ne le retirer qu'au moment effectif de pratiquer le test.

Tests urinaires : durée de vie des substances consommées

- **Buprénorphine** : 2-6 jours
- **BZD** : 1-3 jours (usage régulier : 4-6 jours)
- **Amphétamines** : 1-4 jours
- **Méthadone** : 2-5 jours
- **Cocaïne** : 2 à 4 jours (usage régulier : 10 à 14 jours)
- **Morphine/Héroïne** : 1-3 jours
- **Cannabis** 1 à 5 jours (usage régulier : 30 à 70 jours)

Tests urinaires

- Local prévu à cet effet
- Le patient laisse sa veste et ses affaires au vestiaire
- Le patient se lave les mains au savon
- Surveillance auditive (à défaut d'être visuelle) de la miction
- Contrôle de l'urine, remise dans gobelet fermé et étiqueté au nom du patient
 - Température (mesure immédiate)
 - Quantité (min 10 cc), odeur, couleur
 - Bandelette (pH)

- Le début du TAO n'est pas une urgence, sauf en cas de grossesse
- En cas de doute, proposer un sevrage ou l'introduction d'un TAO en milieu hospitalier

(R,S)-Méthadone®



(R,S)-méthadone

- Agoniste pur des récepteurs opioïdes μ
- Prise orale, pic 3-4 heures
- $\frac{1}{2}$ vie d'élimination : 25 heures (20 à 40h)
- Administration 1x/j (sauf si métabolisme rapide prouvé, 2x/j)
- Métabolisme hépatique : CYP2B6, CYP3A
- Introduction simple, faible coût, longue expérience
- Attention aux interactions! (anti-fongiques, anti-HIV, macrolides, valproate, cimétidine...)
- Grossesse : non foetotoxique

(R,S)-méthadone

- **Effets secondaires** : euphorie, sédation, dépression respiratoire, nausées, vomissements, diminution de la libido, hypersudation, constipation, prolongation du QTc (dose-dépendant) ...
- **Effets secondaires à long terme** : troubles endocriniens (gynécomastie, aménorrhée, galactorrhée, impuissance, ostéoporose, anhédonie), déficits cognitifs, hyperalgie

(R,S)-méthadone

- **Contre-indications :**

- Allergie à la méthadone
- Insuffisance respiratoire chronique sévère
- Abdomen aigu
- Pancréatite
- TCC
- Intoxication alcoolique aiguë
- Hypertension intracrânienne
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère
- Prise concomitante d'IMAO
- Porphyrie hépatique aiguë
- Prudence si cardiopathie préexistante (QTc long)

(R,S)-méthadone

- Anéantissement du craving par blocage complet des récepteurs μ et ainsi permettre l'arrêt complet de la consommation.
- En début de traitement, il est courant que les patients continuent de consommer. L'anamnèse des effets ressentis lors de ces épisodes de consommation permet de savoir si le dosage de méthadone est suffisant ou non.

(R,S)-méthadone

- **Solution** : FH 1% (1g/100ml)/1 ml = 10mg
 - Diluée avec du sirop si demandé par le patient
 - Prescription toujours en mg
- **Gélules** : préparation magistrale
 - Avantages : facilité de conservation, ne peut pas être injecté
 - Désavantage : prix

(R,S)-méthadone

- **Mise en place du traitement :**
 - Débuter à 20mg (max. 30mg) le matin
 - Réévaluation après 3 heures min., éventuel ajout de 10 à 20mg si symptômes de manque
 - Augmentation lente de 10mg/j
 - Si dosage à 100mg ou plus, refaire ECG

Prises sous contrôle visuel!

(R,S)-méthadone

- **Doses manquées :**
 - Si absence de 1 ou 3 jours : reprise à la dose habituelle
 - Si absence de plus de 3 jours : reprise à 30mg/j, puis augmentation de 20mg/j jusqu'à la dose antérieure

(R,S)-méthadone

- **Dosage plasmatique:**
 - Recommandé si dosage > 120mg/j
 - Si suspicion de métabolisme lent ou rapide
 - Si présence de facteurs de risques cardio-vasculaires
 - Effets secondaires ou réponse thérapeutique insuffisante

(R,S)-méthadone

- **Dosage plasmatique:**

- Pas de changement de la dose durant les 5 jours qui précèdent la prise de sang
- Prise de sang faite avant la prise prévue de méthadone et 4 heures après la prise (T0 et T4)
- Si rapport $T4/T0 > 2$: métabolisme rapide confirmé
- En principe, patient couvert si valeurs T0 entre 400 et 800 ng/ml

(R,S)-méthadone : prix

- Solution : 100ml : 20.6 fr
→ ~ 1.64 fr pour 80mg
- Capsules 5mg : 0.30 fr (~4.9 fr pour 80mg?)

L-Polamidon®



L-Polamidon

- R-Méthadone
- Autorisée en Suisse depuis juin 2015
- Solution à 5mg/ml
- Moins de risque de QTc long
- Remplacement de la (R,S)-méthadone par une demi-dose de L-Polamidon

L-Polamidon

- Durée d'action : 22 à 48 heures
- Demi-vie plasmatique : entre 16 et 53 heures
- Une prise par jour
- Métabolisme hépatique et excrétion rénale et biliaire
- Contre-indications : cf méthadone

L-Polamidon

- **Début du traitement :**

- Dose initiale 10mg (si tolérance incertaine : entre 5 et 7,5mg) et réévaluer après 4 heures
- Si symptômes de sevrage clairs après 4 heures : ajout possible de max. 10mg

- **Deuxième jour :**

- Augmentation de max. 5mg/j jusqu'à disparition des symptômes de manque

L-Polamidon : prix

- 100ml : 34.15 fr

→ ~ 2.73 fr pour 40mg

Subutex®



Subutex

- Agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ
- Prise sublinguale, pic à 1h30
- $\frac{1}{2}$ vie 4-6 heures (mais $\frac{1}{2}$ vie sur récepteurs longue = 1 prise quotidienne)
- Peu de risque de dépression respiratoire, peu d'interactions, pas de QTc long
- Coût élevé, risque d'injection
- Possible durant la grossesse

Subutex

- Existe en comprimés sublinguaux à 0.4, 2 et 8 mg

Subutex

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la buprénorphine ou à un autre composant de la préparation
- Association thérapeutique avec des agonistes des récepteurs μ tels que la méthadone ou l'héroïne
- Asthme ou insuffisance respiratoire
- Insuffisance hépatique sévère
- Abus aigu d'alcool
- Delirium tremens

Subutex

- **Début traitement :**

- Vérifier l'état de manque avant le début du traitement !
- Donner 2mg. Si bien supporté, ajouter 8mg 1 heure plus tard, max. 34mg le premier jour
- Deuxième jour : adapter la dose, souvent max. 16mg

Subutex

- Passage Méthadone au Subutex : diminuer la dose jusqu'à 30mg/j, puis stop
- 24 heures plus tard, avec signes de sevrage visibles : débuter le Subutex selon schéma d'introduction
- Pas de dose équivalente car grande variabilité individuelle

Subutex : prix

- Tablettes sublinguales :

- 0.4 mg : 1.07 fr

- 2 mg : 1.62 fr

- 8 mg : 6.37 fr

→ ~ 12.74 fr pour 16mg

Suboxone®



Suboxone

- Existe en Suisse en cp sublinguaux de 2mg (0.5mg naloxone) et 8mg (2mg naloxone)
- Prix : tablettes sublinguales :
 - 2 mg : 2.25 fr
 - 8 mg : 6.11 fr

Suboxone

- Naloxone : exerce un effet antagoniste sur les récepteurs opioïdes
- En raison de son métabolisme presque complet lors du premier passage, la naloxone n'expose à aucun effet vérifié cliniquement si elle est administrée par voie sublinguale
- À l'inverse, en cas d'administration intraveineuse, la présence de naloxone provoque des effets antagonistes opioïdes marqués immédiats ainsi qu'un syndrome de sevrage aux opioïdes

Suboxone

- Contre-indications et interactions médicamenteuses : identiques à celles du Subutex®
 - > CAVE : Insuffisance hépatique sévère!
- Introduction : identique à celle du Subutex®

Sevre-Long®

Slow Release Oral Morphine (SROM)



Sevre-Long®

- Morphine retard : agoniste opioïde μ
- $\frac{1}{2}$ vie plasmatique 2-4 heures
- Pic plasmatique : 2-6 heures
- Efficacité clinique atteinte en 30-60 minutes
- Etat d'équilibre atteint en 5 jours

Sevre-Long®

- Disponible sous forme de capsules-retard : 30, 60, 120 et 200mg

Sevre-Long®

- **Contre-indications :**

- Hypersensibilité au médicament
- Combinaison avec autres médicaments/substances pouvant entraîner une dépression respiratoire
- Insuffisance respiratoire sévère
- Insuffisance hépatique et/ou rénale sévère
- IMAO (risque syndrome sérotoninergique)
- Si traitement par agoniste partiel μ

Sevre-Long®

- **Début traitement :**
 - 200mg le matin
 - Si symptômes de manque, ajout de 200mg après 6 heures
- **Deuxième jour :**
 - 320 mg
- **Dès le 3^{ème} jour :**
 - Augmentation si nécessaire de max. 120mg/j (en moyenne 600-800mg/j)

Sevre-Long®

- **Effets secondaires fréquents :**
 - Insomnies
 - Céphalées
 - Constipation
 - Éruption cutanée, prurit, urticaire
 - Nausées, vomissements
 - Vertiges, somnolence, fatigue
 - Sudations

Sevre-Long®

- **Grossesse** : risque tératogène possible (augmentation hernies inguinales?)
 - Si patiente déjà sous Sevre-Long, poursuivre le traitement
- **Allaitement** : passe dans le lait maternel : balance avantages/inconvénients

Sevre-Long : prix

- 30 mg : 1.32 fr
- 60 mg : 1.82 fr
- 120 mg : 2.63 fr
- 200 mg : 2.87 fr

→ ~ 5.75 fr pour 400mg

Diaphine® (Diacétylmorphine)



Diaphine®

- **Diaphin i.v.** (ampoule de 10 gr) pour l'injection (pas d'injection sc car risque de nécroses tissulaires): si dépendance iv
- **Diaphine per os** (comprimés)
 - Diaphin IR (immediate release) : si dépendance fumée/sniff
 - Comprimés pelliculés Diaphin SR (slow release).
- **Diaphin® par voie nasale**

Diaphine®

Critères d'admission

- Majorité (18 ans)
- Dépendance grave à l'héroïne depuis au moins deux ans
- Deux tentatives au moins de traitement préalable infructueuses (résultats insatisfaisants ou interrompus)
- Répercussions physiques, psychiques ou sociales imputables à la consommation

Diaphine®

- Agoniste pur des récepteurs opioïdes μ
- Contraignant : deux à trois administrations par jour
- Possibilité de combinaisons (avec cp retard, morphine orale LP, méthadone) pour espacer les prises

Diaphine®

- **Spécificités des comprimés de DAM** : Possibilité de proposer un traitement aux personnes dépendantes qui ne consommaient l'héroïne que sous forme de fumée ou en sniff, ou qui ne souhaitent ou ne peuvent plus l'injecter.
- De par la présentation sous forme de comprimés, une personne dépendante peut renoncer aux injections de DAM.

Diaphine®

- La DAM iv est plus fortement lipophile que d'autres opiacés et contrairement à la morphine, le passage de la barrière hémato-encéphalique est aisé. Elle parvient donc au cerveau en quelques secondes après l'injection intraveineuse et peut occasionner un « flash »

CAVE : risque de désaturation

- Diaphine iv et IR: concentrations plasmatiques deux fois plus importantes que la morphine et deux fois plus rapidement

Diaphine®

- **IV** : subit **plusieurs métabolisations successives** (demi-vie de 3 minutes environ. Elle est rapidement métabolisée en 6-MAM dans le système nerveux central et les tissus périphériques par des enzymes estérases (dissociation d'un groupe d'acide acétique). Avec une demi-vie de 20 minutes, la dissociation d'un second groupe d'acide acétique conduit à la formation du métabolite actif morphine qui lui a une demi-vie plasmatique d'environ trois heures).
- **Élimination principalement par voie rénale**
- Le **risque d'accumulation est faible**, en raison d'un intervalle relativement long entre l'administration du traitement (deux à trois fois par jour en général) par rapport aux courtes demi-vies des métabolites.

Diaphine®

Formes de DAM	Durée de l'absorption	Concentration plasmatique max. en opiacés (Tmax)	Action max.	Biodisponibilité (DAM)	Biodisponibilité (opiacés)
Compr. à libération Immédiate	3 h	1 h	30 min	0%	20–40%
Compr. à libération Prolongée	12 h	0,5–4 h	2–3 h	0%	20–40%
Solution i.v.	–	immédiate	10 min	100%	100%

Tableau comparatif des formes pharmaceutiques de DAM. Les différents chiffres sont fournis à titre indicatif et ne reposent pas sur des études pharmacocinétiques propres. Ils reposent sur l'expérience empirique ou sont repris du rapport du Prof. Brenneisen (1997) ainsi que des données concernant les différentes formes de morphine. Étant donné que la DAM traverse plus rapidement que la morphine la barrière hématoencéphalique, il est également probable que son absorption gastrointestinale soit plus rapide.

Diaphine®

Effets :

- euphorie, analgésie, anxiolyse
- tranquillisant
- évite les symptômes de manque lors de dépendance aux opioïdes

Diaphine®

Effets secondaires :

- Constipation, perturbation du cycle menstruel / oligoménorrhée, nausées, reflexe immédiat de vomissements, sédation
- Prurit, urticaire, œdème de Quincke
- Sudations

Diaphine®

Effets secondaires importants

- crises épileptiformes
- thrombocytopénie
- pertes de connaissance
- arythmies
- hypotension orthostatique
- Dépression/arrêt respiratoire
- Rétention urinaire

Diaphine®

- **Signes d'intoxication** : Troubles de la conscience, apnée, hypoxie, œdème pulmonaire, arrêt cardio-vasculaire
- La dose minimale létale pour une personne qui n'a jamais absorbé d'opiacés se situe aux alentours de 20 mg de solution intraveineuse de DAM.

Diaphine®

- Les symptômes de manque peuvent survenir environ six heures après la dernière injection et peuvent persister jusqu'à une semaine après l'arrêt de la consommation.

Diaphine®

- **Contre-indication absolue à la forme iv** : si traitement anticoagulant ou trouble de la coagulation préalable.
- **Contre-indication absolue à toute forme de diacéylmorphine** : allergie au principe actif, insuffisance respiratoire sévère

Diaphine®

- **Contre-indications** : Hypersensibilité à la DAM, infection bronchique sévère, dépression respiratoire, abdomen aigu, iléus paralytique, hypertension intracrânienne, traumatisme de système nerveux central, phéochromocytome prise concomitante d'inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO).
- L'indication au TAO par la DAM doit être posée avec précaution en cas de : épilepsie, insuffisance hépatique et rénale, hypothyroïdie, infection respiratoire, hypotension, bradycardie, hyperplasie prostatique, diabète.

Diaphine®

- **Interactions :**

La prise simultanée de narcotiques, de **benzodiazépines**, d'autres **sédatifs** ou hypnotiques ainsi que d'**alcool**, potentialise les effets de la DAM (risques accrus de dépression respiratoire). Il n'existe pas de tolérance croisée

- La consommation parallèle de cocaïne, le sevrage de benzodiazépines, de barbituriques ou d'autres sédatifs augmentent le risque d'épilepsie

- Veiller aux interactions avec les groupes de médicaments suivants

- les neuroleptiques, Ritonavir®, benzodiazépines (seules les benzodiazépines avec une longue demi-vie devraient être employées)
- antiépileptiques (veiller particulièrement aux risques liés à la prescription de barbituriques).

Diaphine®

- **Dosage :**

De par la tolérance individuelle à la DAM, il n'existe pas de recommandations précises pour le dosage

Diaphine®

Sevrage : Diminution progressive en fonction de la clinique du patient (pas plus qu'environ 10% par semaine)

Diaphine®

- La DAM et ses métabolites actifs traversent le placenta. La morphine peut atteindre des concentrations plus élevées dans le système nerveux central de l'enfant que chez la mère, dans la mesure où la barrière hémato-encéphalique n'est pas encore entièrement constituée.

=> déconseillé durant la grossesse

=> allaitement interdit!

Diaphine®

- Prix : Diaphine® IR 800mg/j : ~12.-

Equivalences entre les différents TAO

Equivalences

- 1 mg Méthadone = 0.5 mg L-Polamidon
- 1 mg Méthadone = 6 à 8 mg Sevre-Long (si métaboliseur rapide : débiter 1 mg Méthadone = 2 mg Sevre-Long)

Passage Méthadone au Subutex

- Pas de dose équivalente car grande variabilité individuelle
- Diminuer la dose jusqu'à 30mg/j, puis stop (si pas possible de diminuer, ad hospitalisation)
- 24 heures plus tard au minimum après la dernière prise de Méthadone, avec signes de sevrage visibles : débuter le Subutex selon schéma d'introduction
- Si consommations parallèles d'opiacés dans les dernières 12 heures, repousser l'introduction

Passage Subutex à la Méthadone

- Introduction de la Méthadone possible 24 heures après la dernière prise de Subutex

TAO et grossesse

- Méthadone : pas de contre-indication
- Subutex : pas d'introduction au premier trimestre.
Si traitement en cours, poursuivre
- L-Polamidon : non contre-indiqué
- Sevre-Long : possible augmentation des hernies inguinales. Si traitement en cours, poursuivre

TAO et voyages

- Certificat Schengen pour voyages dans l'espace Schengen
- Renseignements chez Swissmedic ou ambassades/consulats pour autres destinations

Sites internet utiles

- fosumos.ch (Praticien Addiction Suisse)
- <https://crediblemeds.org> (médicaments et QTc long)
- www.fr.ch/smc/fr/pub/index.cfm
(Directives cantonales du 30 octobre 2023)