

Instauration et distribution d'un traitement de substitution

Ces recommandations ne sont pas des directives. Elles se veulent avant tout une aide pour le praticien et sont à adapter en fonction de chaque situation particulière et selon le jugement clinique.

Etablir l'indication

Avant tout début de traitement de substitution il faut

- Avoir documenté dans le dossier l'indication et donc la dépendance aux opiacés, selon les exigences de l'annexe 1, chapitre 8, de l'OPAS.
- Avoir fait un examen d'urine et obtenu un résultat positif aux opiacés (NB : s'il s'est écoulé plus de 72 heures depuis la dernière consommation, le test peut être négatif, mais dans ce cas le manque doit être manifeste cliniquement).
Il est conseillé de ne pas se limiter aux opiacés et d'inclure aussi un dépistage d'autres substances (cocaïne, amphétamines, benzodiazépines, méthaqualone, méthadone etc.) Cet examen permettra en effet de dépister d'autres problèmes de substances qui n'auraient pas été mis en évidence par l'anamnèse ainsi que la prise de méthadone au noir (ou déjà prescrite par un autre médecin !)
- Avoir obtenu l'autorisation du médecin cantonal, au moins par téléphone en cas de situation urgente (mais dans ce dernier cas la demande écrite doit être faite dans les 24 heures).
- Avoir établi un contrat oral ou écrit avec le patient. Si le traitement doit être commencé rapidement, le contrat spécifiera au minimum les objectifs à court terme et les conditions de son interruption. Un contrat plus complet sera établi dans un deuxième temps. Un contrat est un instrument thérapeutique dynamique qui pourra donc ensuite être adapté en fonction de l'évolution.
Points à considérer dans le contrat :
 - Les objectifs thérapeutiques à court et à long terme
 - Modalités et exigences du traitement (rythme des entretiens, contrôles d'urine, conditions de remise du produit, prise sous supervision)
 - Conséquences en cas de non respect du contrat, conditions pouvant amener à l'arrêt du traitement
 - Suivi par d'autres intervenants.

En cas de doutes sur l'indication, ne pas hésiter à contacter une personne de référence du groupe MedRoTox BeJu

- Le Dr Isabelle Philippe, médecin de trans-AT, téléphone 032.466.87.66 ou 032.421.80.89, courriel i.philippe@trans-at.ch .
- Le Dr Jean-Alain Dubois, médecin du Centre Contact, jean-alain.dubois@ne.ch
- Le Dr Fernando Fiori, 032.422.58.07, courriel ffiori@bluewin.ch.
- Le Dr Jean-Jacques Junod 032.471.13.24, courriel jean-jacques@junod.info.
- Le Dr André Piguet, 032.493.64.44, andre.piguet@hin.ch

Phase initiale du traitement

Elle comprend le temps nécessaire jusqu'à la stabilisation du produit de substitution à un dosage confortable pour le patient. Elle dure entre 1 et 4 semaines suivant les situations.

Il est recommandé de commencer le traitement en début de semaine. Le patient est vu tous les jours de façon à adapter le dosage. Cette adaptation se fera en fonction des indications du patient. La prise du produit se fait toujours sous supervision au début du traitement.

Buts de cette première phase :

- Etablir une relation thérapeutique.
- Introduire le produit de substitution sans risque de provoquer une surdose (voir *tableau 1*).
- Trouver progressivement le dosage suffisant pour supprimer les symptômes de manque et réduire, voire supprimer le besoin de consommer.
- Compléter l'évaluation et le **bilan de santé**, proposer un dépistage (hépatites, HIV, Mantoux), mise à jour des vaccinations (hépatites A et B, tétanos...), vérifier la contraception (NB : l'héroïne et les modes de vie associés à sa consommation entraînent souvent des règles irrégulières ou une aménorrhée ; le début du traitement de substitution, par la stabilisation générale qu'il provoque, amène à une régulation des cycles menstruels et augmente donc considérablement le risque de grossesse).
- Evaluer la présence de co-morbidités psychiatriques, si nécessaire planifier une évaluation conjointe avec un psychiatre privé ou un centre médico-psychologique.
- Evaluer le besoin de soutien psycho-éducatif et social (contact avec la Fondation dépendances ou les services sociaux)
- Promouvoir une continuité des soins par un suivi conjoint avec la Fondation dépendances

Risque de surdosage augmenté

Polytoxicomanie
Augmentation trop rapide des doses
Peu de tolérance aux opiacés (patient peu dépendant)
Métabolisme lent ou interactions médicamenteuses (*tableau 3*)

Tableau 1

Méthadone

L'usager qui vient chercher son traitement de substitution sera accueilli avec les égards dus à une personne souffrante et dans le respect des règles de discrétion.

- **Période initiale** : lors de la prise en charge d'un nouveau patient, le produit de substitution sera délivré chaque jour, sous surveillance professionnelle, afin d'observer les effets du traitement et de l'adapter (ou le faire adapter par le médecin prescripteur) au fur et à mesure. Il est donc exclu d'emporter le produit durant cette phase.
- **Période de stabilisation** : lorsque la dose d'entretien a pu être déterminée, que le patient n'a plus de « manque » et que le confort est acquis (absence de tremblement, agitation, tensions) l'obligation de prise quotidienne sous surveillance professionnelle peut être levée si le même dosage a été régulièrement délivré pendant au moins 1 mois et si on a la certitude que le patient ne s'injecte pas la méthadone.
- **Période de sevrage** : au moment de réduire les doses de méthadone, une vigilance particulière est de mise pour vérifier que la stabilisation reste acquise. Les distributions sous contrôle seront donc plus fréquentes.
- **Situations à problèmes** :
En cas de perte ou de vol, la dose ne sera pas remplacée. La répétition de tels événements indique une difficulté de gestion du produit par l'usager et implique un retour à une distribution sous contrôle quotidien.
En cas de vomissements, la dose sera remplacée seulement s'il est vérifié et immédiat. Il en est de même s'il existe une pathologie digestive avérée entraînant des vomissements. Dans ce cas, si le traitement est ambulatoire, l'usager sera adressé à son médecin pour traitement adéquat.
Lorsqu'on suspecte une dérivation de la méthadone pour trafic ou injection, il est conseillé d'adresser le patient à un centre socio-médical (Trans-AT à Porrentruy ou Delémont, Contact à Tavannes ou Bienne) pour une prise en charge individualisée, adaptée à cette situation.

- **Dose initiale** : 30 mg (entre 20 et 40). Si après 4 heures les symptômes de manque persistent de façon marquée, ajouter 10 ou 20 mg. Le premier jour la dose totale ne devrait pas dépasser 40 mg (très exceptionnellement 50 mg) – voir *tableau 2*.
- **Les jours suivants** : augmentation de 10 mg par jour au maximum, ne pas dépasser 70 mg la première semaine. Cette prudence est recommandée en raison de la tolérance incertaine en début de traitement ainsi que de la possibilité d'interactions avec d'autres produits sédatifs non dépistés dans l'anamnèse (alcool, benzodiazépines) – *tableau 2*.
- **Semaines suivantes** : dès qu'une dose suffisamment confortable est trouvée, garder le même dosage pendant quelques jours pour permettre une stabilisation du taux de méthadone dans l'organisme. On ne devrait en principe pas augmenter de plus de 20 à 30 mg par semaine.
- Si la dose devait atteindre ou dépasser 120 mg par jour, il est recommandé de faire un dosage sanguin (méthadonémie) ainsi qu'un **ECG** (risque d'arythmies graves type torsades de pointes en cas de l'allongement de l'espace QT). Les concentrations sériques se situent idéalement à 200 mg / ml (150 à 600). Le contrôle ECG est indiqué même pour des dosages plus bas en cas d'association avec d'autres médicaments susceptibles de provoquer un allongement QT (p.ex. Haldol, Motilium, Erythromycine etc.) Une liste détaillée figure dans le site Internet www.torsades.org.

Il faut bien expliquer au patient que :

- Les doses seront augmentées autant qu'il le faudra pour qu'il se sente bien, mais que la vitesse de cette augmentation sera prudente.
- En début de traitement l'effet d'une même dose quotidienne peut être plus fort après 2 à 3 jours (effet cumulatif dû à la longue demi-vie de la méthadone). Si après une certaine dose il ne se sent pas encore tout à fait assez couvert, il peut espérer aller mieux après quelques jours même sans augmenter la dose.
- Il peut attendre trois effets du traitement de substitution avec l'accroissement progressif des doses :
 - Disparition des manifestations de manque
 - Diminution de l'appétence pour l'héroïne
 - Disparition des effets subjectifs de l'héroïne en cas de consommation parallèle
- S'il ressent une fatigue inhabituelle ou une somnolence, notamment 4 heures après la prise de méthadone (effet pic de la méthadone après absorption orale), c'est que le dosage est probablement trop élevé.

- Les risques d'overdose sont importants en cas de consommation abusive concomitante de benzodiazépines et / ou d'alcool.

Initiation du traitement de substitution à la méthadone

Jour 1 : 30 mg (20 à 40), si nécessaire dose supplémentaire 4 heures plus tard (ne pas dépasser 50 mg le 1^{er} jour.
 Jours 2 – 3 : max. 60 mg par jour
 Jours 4 – 7 : max. 70 mg par jour

NB : ces dosages sont des dosages maximaux, nécessaires seulement si les symptômes de manque sont très marqués. Habituellement le dosage à la fin de la première semaine ne dépasse pas 70 mg

Tableau 2

Interactions médicamenteuses

Le métabolisme de la méthadone dépend pour l'essentiel de la chaîne des cytochromes, en particulier du CYP3A4, mais également CYP2D6. Certains médicaments peuvent induire ou au contraire inhiber cet enzyme avec pour conséquence une baisse (signes de manque) respectivement une hausse (surdosage) des taux sanguins de méthadone.

Inducteurs

Rifampicine
 Rifabutine
 SSRI)
 Phénytoïne
 Barbituriques
 Carbamazépine
 Méthaqualone
 Efavirenz

Etc.

Inhibiteurs

Opiïdes
 Antidépresseurs (tri-, tétracycliques,
 Benzodiazépines
 Cocaïne
 Clozapine
 Oméprazole
 Ritonavir, Indinavir

Pour une information détaillée sur les interactions :
medicine.iupui.edu/flockhart/

Tableau 3

Instances de distribution :

Les produits de substitution sont notamment délivrés par :

- le médecin praticien prescripteur
- la pharmacie
- l'un des services hospitaliers
- le service de soins à domicile
- le service socio-médical ambulatoire « trans-AT » (Jura) ou Contact Tavannes (Jura Bernois)
- le centre résidentiel Clos-Henri
- la prison (voir document *Dépendances et prisons*)

Formes galéniques de la méthadone :

- **Solution FH 1% (1 ml = 10 mg de méthadone HCl).** Les autres concentrations doivent être abandonnées pour éviter la confusion lors du passage d'un lieu de distribution à un autre. La formulation doit toujours être faite en mg. Il est déconseillé d'ajouter systématiquement du sirop dans le but de dissuader la pratique d'injections intraveineuses : on ne ferait qu'augmenter les risques de phlébites septiques, sans réduire la possibilité de shoots.
 - Avantages : forme galénique de référence, figurant sur les « Instructions du 20.12.2000 du médecin cantonal ».
 - Inconvénients : pas facile à emporter (risque de renverser...), parfois utilisée pour injections intraveineuses (même lorsqu'elle est mélangée à du sirop, ce qui augmente le risque de phlébite)
 - Tolérance gastrique moindre
 - Dosage pas toujours précis.
- **Suppositoires Amino ou Streuli,** qui peuvent aussi s'ingérer par voie orale : 5 – 10 – 20 – 30 – 40 – 50 – 75 – 100 – 125 – 150 mg
 - Avantages : faciles à emporter, notamment pour les voyages, plus difficiles à utiliser pour injections, donc moins de valeur sur le marché parallèle, meilleure tolérance gastrique, utilisables par voie rectale en cas de nausées – vomissements.
 - Inconvénients : fondent à la chaleur (saison d'été, pays tropicaux), pas de distinction entre les différentes posologies, problème de stockage des différentes posologies.
- **Capsules produites par le pharmacien**
 - Avantages : préparation sur mesure possible.
 - Inconvénients : coûts de production plus élevés, pas de distinction entre posologies différentes, peuvent être ouvertes et diluées pour injection
- **Gélules insolubles**

- Prochainement disponibles. Difficilement injectables.
- Avantages : présentation différente en fonction de la posologie.
- Inconvénients : stockage de plusieurs formes posologiques.

Sevrage du traitement de substitution à la méthadone

Le traitement peut être suspendu lorsque :

- La stabilisation psycho-sociale est atteinte avec recouvrement des compétences d'autonomie.
- Le patient doit quitter notre région pour un pays où le traitement de substitution n'est pas introduit.
- Le patient éprouve trop d'inconvénients à garder le traitement et insiste pour s'en passer, même contre notre gré.
- Comme le blocage des récepteurs mu entraîne, selon des connaissances nouvelles, une anhédonie (absence de plaisir) en rendant inopérantes les endorphines physiologiques, un certain nombre d'usagers compensent cette situation par le recours à la cocaïne. On peut donc hésiter entre l'envie de réduire le traitement de substitution au plus vite et la recommandation d'augmenter les doses en cas de dépendance à la cocaïne...

Le sevrage rapide de la méthadone est déconseillé car trop pénible et trop souvent suivi de reconsommation. Il se pratique en principe en milieu hospitalier ou institutionnel (p.ex. Vacheries du Fuet).

Le sevrage progressif de la méthadone se fait par une réduction de la dose de 10% à un rythme qui sera défini par la tolérance du patient : son confort doit être prioritaire. La réduction se fera ainsi de semaine en semaine, éventuellement tous les 5 jours, parfois tous les 15 jours. Il a été observé qu'un traitement corporel tel que l'acupuncture ou les massages amélioreraient le confort. Il convient d'être attentif à l'émergence d'autres consommations de substitution, alcool, benzodiazépines...

Burprénorphine (Subutex)

La burprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs morphiniques. Elle constitue une alternative à la méthadone, mais avec plus de risques d'interactions.

Elle a pour particularités :

- Risque de dépendance moins fort
- Effet agoniste et antagoniste qui peut décourager les abus
- Effet euphorisant moindre

Elle se présente sous forme de comprimés à 0,4 – 2 et 8 mg, en emballages de 7 comprimés.

Indications :

- Dépendance aux opiacés de courte durée
- Intolérance à la méthadone
- Substitutions courtes

Contre-indications :

- Dépendance de longue durée
- Dépendance sévère
- Consommation intraveineuse (risque de décès)
- Traitement de substitution au long cours
- Polytoxicomanie
- Grossesse, allaitement
- Décompensation psychique aiguë ou grave
- Dépendance à l'alcool et aux benzodiazépines
- Insuffisance respiratoire ou hépatique sévère

Pratique :

- S'assurer qu'aucun opiacé n'a été pris dans les 12 heures précédentes (risque de crise de manque aigu), voire même 24 heures s'il s'agit de méthadone. Ce délai est nécessaire pour libérer les récepteurs, sinon la buprénorphine, qui a une grande affinité pour les récepteurs opiacés mais une activité intrinsèque modérée, déplace l'héroïne de ces récepteurs mais les stimule beaucoup moins, entraînant de fait un état de manque aigu.
- Commencer avec une dose de 4 mg, laisser fondre les comprimés sous la langue
- Augmenter de 2 mg par jour jusqu'à obtention de l'effet désiré.
- La dose plateau se situe généralement entre 12 et 16 mg par jour. En raison de son effet plafond le risque d'overdose est réputé moindre qu'avec la méthadone (au-delà de 24 mg, plus d'augmentation de l'effet).
- Le patient sera vu tous les jours jusqu'à atteinte de la dose d'entretien optimale – *tableau 4*.

Surdosage :

- Peu de risque d'overdose avec la burprénorphine seule.
- La prise concomitante d'autres médicaments par voie intraveineuse, notamment de benzodiazépines, peut provoquer le décès.
- En cas de surdose, l'efficacité de la naloxone (Narcan) est limitée si bien qu'il peut être nécessaire d'utiliser de très hauts dosages de cet antagoniste.

Burprénorphine en administration sublinguale

Dose initiale

2 – 4 mg si tolérance modérée ou incertaine et signes de sevrage modérés ou absents

6 – 8 mg si tolérance élevée et signes de sevrage importants

Attention : la première dose de burprénorphine peut provoquer un sevrage aigu si elle est donnée alors qu'il n'y a pas d'état de manque et que la personne est encore sous l'effet d'opiacés (intervalle minimal : 6 heures après la dernière prise d'héroïne, 24 heures après la dernière dose de méthadone)

Tableau 4

Sevrage du traitement de substitution à la burprénorphine

Mêmes remarques générales que pour la méthadone.

- Réduire la dose de 2 mg tous les deux jours jusqu'à 2 mg puis de 0,4 mg tous les deux jours jusqu'à l'arrêt complet
- La réduction des doses peut être plus rapide selon la tolérance.

Possibilités de traitements associés à une substitution à la méthadone

- **Dépression** : prescrire des antidépresseurs SSRI, sérotoninergiques tels que citalopram ou sertraline, mais de préférence ceux qui sont aussi noradrénergiques (venlafaxine, riboxétine).
- **Troubles du sommeil, agitation** : choisir les neuroleptiques, de préférence atypiques, ou un simple antihistaminique tel que la diphénydramine, p.ex.
- **Douleurs** : AINS, sulfate de morphine, antidépresseurs tri- ou tétracycliques (prudemment vu leurs interactions possibles)
- **Constipation** : lactitol
- **Abus de benzodiazépines** : remplacer par des demi-vies longues (oxazépam, clorazépate)
- **Sudations désagréables** : nifédipine, 3x 20 mg par jour.