



GUIDE PRATIQUE POUR LA GESTION D'UN TRAITEMENT PAR AGONISTES OPIOIDES (TAO)

REDIGE A L'ATTENTION DES ASSISTANT.ES PRENANT PART A LA FORMATION ASSUETUDES

2^e Edition

Dres Lou Richelle, Charlotte Pignon et Anne Slimbrouck

Juin 2023

Contenu

I. INTRODUCTION.....	4
I.I. Cadre de rédaction de ce guide	4
I.II. De la médecine générale solo aux centres assuétudes	4
II. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE LA DEPENDANCE AUX OPIACES.....	6
II.I. Méthadone	8
II.I.I. Rappels théoriques	8
II.I.II. Protocole de traitement par méthadone.....	10
II.II. Buprénorphine Haut Dosage – seule (Subutex®) ou en association (Suboxone®, Libroxar®).....	12
II.II.I. Rappels théoriques – BHD seule.....	12
II.II.II. Spécificités de l’association BHD + Naloxone (Suboxone®, Libroxar®)	13
II.II.III. Protocole de traitement par Subutex® ou Suboxone® / Libroxar®	14
III. CAS PARTICULIERS.....	16
III.I. Arrêt de traitement de moins de 10 jours	16
III.II. En garde de médecine générale.....	17
III.III. TAO et séjour à l’étranger	18
III.IV. Grossesse et allaitement	18
IV. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	19
V. ANNEXES	20
V.I. Annexe I : Initiation de méthadone : accumulation (Réseau Alto 2017).....	20
V.II. Annexe II : Initiation d’un traitement de substitution (Denis et al. 2009)	21
V.III. Annexe III : Tableau des contre-indications/Précautions/Interactions avec TSO (Denis et al. 2009)	22
V.IV. Annexe IV : Exemple de dossier médical axé dépendance.....	23
V.V. Annexe V : Clinical Opioid Withdrawal Scale (Wesson et al. 2003)	24

Liste des abréviations

BHD – Buprénorphine Haut Dosage
FTM – Formulaire Thérapeutique Magistral
SSNN – Syndrome de Sevrage Néonatal
 $T_{1/2}$ – Temps de demi-vie
TAO – Traitement par agonistes opioïdes

Relecture : Michel Roland et Marion Cayn

I. INTRODUCTION

I.I. Cadre de rédaction de ce guide

Ce document a été rédigé afin d'accompagner les prescripteurs dans l'accompagnement des personnes présentant un trouble lié à l'usage d'opiacés sur le **plan pharmaceutique**. Il s'agit souvent d'un frein important à l'accompagnement, qui soulève les premières appréhensions et résistances parmi les médecins généralistes. C'est la raison pour laquelle nous nous focaliserons sur ce volet dans le présent document. Les aspects relationnels, psychologiques, sociaux et sanitaires (notamment les aspects de réductions des risques) ne sont pas abordés ici bien qu'ils soient primordiaux et essentiels à une bonne prise en charge.

Il s'agit ici d'un guide d'accompagnement à la prescription de Traitement par Agonistes Opioides (TAO), il ne doit pas être suivi au pied de la lettre : la réflexion clinique doit primer ! En effet, toute situation clinique est singulière et doit être évaluée en tant que telle. Nous espérons néanmoins que ce protocole servira d'outil ; de référence théorique ; de rappel.

Un mot sur les auteures

La Docteure *Lou Richelle* est médecin généraliste, co-directrice du Département de Médecine Générale et chercheuse au sein de l'Unité de Recherche en Soins Primaires de l'Université Libre de Bruxelles. Elle a travaillé plusieurs années dans le secteur social-santé et plus particulièrement le secteur des assuétudes à Bruxelles. Elle coordonne la formation des médecins généralistes en formation en matière d'accompagnement assuétudes dite « Formation Assuétudes »*.

La Docteure *Charlotte Pignon* est médecin généraliste et maître d'enseignement au Département de Médecine Générale de l'Université Libre de Bruxelles. Elle a travaillé pendant plusieurs années dans différentes institutions en Belgique francophone et à l'étranger avec un tropisme fort pour les assuétudes. Elle a notamment géré des programmes de TAO au Kenya. Actuellement, elle travaille au service de psychiatrie de l'Hôpital Saint-Luc à Bouge.

La Docteure *Anne Slimbrouck* est médecin généraliste, et travaille depuis 15 ans au Projet Lama (centre spécialisé de prise en charge multidisciplinaire de personnes avec des troubles liés à l'usage de substances à Bruxelles). Elle a un MSc en *Drugs and Alcohol : Policy and Intervention* (London University, Imperial College). A côté de son travail comme clinicienne, elle participe à des formations diverses, notamment à la Formation Assuétudes (théorie et encadrement sur le terrain).

*C'est en support à cette formation que ce guide a été rédigé

I.II. Multiples cadres de travail

Nous parlons de « cadre de travail » en donnant 2 sens à cette expression :

- d'une part : de lieu de travail du médecin généraliste : pratique solo, de groupe, maison médicale, centre dédié aux assuétudes ambulatoire ou résidentiel, planning familial, centre d'hébergement pour jeunes, centre Fedasil, hôpital, poste médical de garde, etc.
- d'autre part : le cadre de travail que le médecin propose aux patient.es : les règles peuvent être très individuelles, propres à chaque médecin ou partagées dans une façon de travailler commune dans certaines institutions. Ces règles s'appliquent à la consultation dans le colloque singulier mais peuvent s'étendre aux autres lieux de l'institution (salle d'attente, pas de porte, etc.). Elles sont généralement tacites mais peuvent également être en partie affichées en salle d'attente (politique de gestion des retards par exemple). Dans le cadre de l'accompagnement d'usagers et en particulier de prescription de TAO, nous vous encourageons à réfléchir à vos propres règles de fonctionnement (votre cadre de travail personnel) afin d'envisager certains cas de figure pouvant être difficile à gérer. Comment réagissez-vous en cas de retard ou de rendez-vous manqué ? De perte de traitement ? A quelle fréquence voulez-vous revoir le/la patient.e ? Acceptez-vous de voir les 2 membres d'un couple en même temps ? Quelle attitude pourriez-vous adopter en cas de violence (verbale/physique) ? De sentiment que le/la patient.e ne vous dit pas la vérité ? De pertes de médicaments à répétition ? D'une demande d'ordonnance en vitesse avant un week-end alors qu'il y a eu des rendez-vous manqués ?

Certaines de ces règles peuvent être discutées avec le/la patient.e assez tôt dans l'accompagnement ; d'autres seront à aborder dès que la situation se présente. Il est important de s'y préparer pour rendre ces situations potentiellement problématiques les plus confortables pour vous. Cela permet parfois de les désamorcer.

II. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DES TROUBLES LIES AUX OPIACES

Nous parlerons ici des 3 médicaments les plus prescrits en Belgique : Méthadone, Buprénorphine Haut Dosage seule (BHD - Subutex®) et Buprénorphine Haut Dosage en association avec la naloxone (BHD+Naloxone - Suboxone®).

Il est à noter qu'une forme de BHD injectable est commercialisée depuis peu en Belgique (Buvidal®). Il s'agit de buprénorphine sous forme huileuse, à longue durée d'action, qui doit être injectée en SC par un.e professionnel.le de la santé (1 injection hebdomadaire ou mensuelle). Les risques majeurs sont le surdosage, l'ajustement difficile vu la très longue durée d'action et le risque d'injection en IV, pouvant conduire à une thrombo-embolie. A noter qu'à l'heure actuelle, son coût est élevé et les expériences sont encore limitées, et ce surtout en milieu carcéral, où le contexte de gestion du TAO est favorable à un tel mode d'administration.

Rappel : le traitement par agonistes opioïdes est une médication au long court comprenant 2 (voire 3) phases : induction et phase de maintenance sur le très long terme voire à vie (*ou induction – maintenance – dégressive et fin de traitement*). Les patient.es tout comme l'entourage ou le personnel de santé sont souvent tenté.es par une diminution de dosage, dans le but d'arriver à un sevrage et une abstinence toute aussi rapide. Ce paradigme de soin est à revoir. Le/la patient.e aura plus que probablement des hauts et des bas, des moments où il/elle pourra surconsommer (son traitement), reconsommer (des produits de rue), consommer d'autres substances, arrêter son traitement, le reprendre, diminuer ou augmenter ses doses, etc. Cela fait partie de l'évolution habituelle d'un TAO.

Choix de la molécule : méthadone, Subutex®, Suboxone® ?

Selon la littérature, les 2 molécules (méthadone et BHD) ont une efficacité ou comparable ou en faveur de la méthadone en dehors d'un sevrage (meilleur taux de rétention en traitement).

Points d'attention :

- La BHD a un profil moins risqué lors de l'induction mais nécessite d'être en état de manque (=besoin de consommer) au moment de la commencer
- L'association BHD-naloxone est supposée empêcher le mésusage des comprimés notamment par injection ce qui n'est actuellement pas démontré
- La méthadone a un coût pour le patient et pour la société très faible par rapport à la BHD en Belgique. Elle est plus difficile par contre à sevrer en fin de traitement.
- La méthadone est le 1er choix chez les poly-consommateurs injecteurs
- La BHD est le 1er choix s'il y a un allongement du QT

En Belgique, nous avons plus d'expérience avec la méthadone ($\pm 85\%$ de prescription de méthadone pour $\pm 15\%$ de BHD) mais la décision clinique doit être prise en dialogue avec le/la patient.e. En fonction de son histoire de consommation, de ses affinités personnelles, de ce qu'il a déjà testé avec succès ou échecs, etc. Ses croyances et perceptions vont fortement colorer son adhérence au traitement.

Tableau comparatif Méthadone-Buprénorphine	
Méthadone	Buprénorphine
Avantages	
Meilleure rétention des patients avec un usage intensif d'opiacés ou étant à haut risque de sevrage	Risque plus faible d'overdose due à ses propriétés d'agonistes partiels et son effet plafond (si pas de consommation de benzodiazépines et d'alcool associées)
Molécule semble être plus efficace pour le contrôle des symptômes de sevrage dans les troubles chroniques et sévères	Moins de risque de dommages de sécurité publique si usage détourné
Initiation du traitement est plus facile	Profil d'effets secondaires plus sûr
Pas de dose maximum	Plus facile de faire la transition de la buprénorphine-naloxone à la méthadone si traitement non concluant
Coût plus faible	Temps plus court pour arriver à la dose thérapeutique
Conditionnement : sirop ou gélules	Moins de risque de toxicité et d'interactions médicamenteuses
	Plus adapté pour les usagers moins intensifs d'opioïdes (héroïne en fumette, histoire de consommation plus courte, etc) car sevrage moins intense si le traitement n'est pas continu
	Boîte conditionnée (plus discret)
Inconvénients	
Risque d'overdose plus important	Moins de rétention en traitement surtout chez les personnes avec usage intensif d'opioïdes
Augmentation de la posologie lente	Risque de sevrage si le protocole d'induction n'est pas bien respecté
Profil d'effets secondaires moins "safe" (somnolence, altération cognitive,...)	Récupération d'une overdose peut être plus difficile car haute affinité pour les récepteurs opioïdes et temps de demi-vie long
Plus de temps pour arriver au dosage thérapeutique (plusieurs semaines)	Modalités de prise du traitement doivent être respectées!
Plus compliqué de passer de la méthadone à la buprénorphine	Risque d'injection (préférer dans ce cas la Suboxone® ou Libroxar® au Subutex®)
Plus de risque de dommages de sécurité publique si usage détourné	Coût élevé
Plus d'interactions médicamenteuses (métabolisation CYP3A4)	
Risque d'allongement du QT qui peut être majoré si usage concomitant d'autres drogues	
Prescription magistrale, doit être préparée	

II.I. Méthadone

II.I.I. Rappels théoriques

Indications: Pour le présent guide, nous ne retenons que l'indication de traitement agoniste dans le cadre d'un **trouble lié à l'usage d'opiacés sévère** avec demande d'aide et volonté de prise d'un traitement par agonistes opioïdes.

Contre-indications / précautions :

- Contre-indication absolue : personne n'ayant pas de trouble lié aux opiacés, dite « naïve » pour laquelle le risque léthal est présent (rem : l'induction d'une dépendance est punissable par la loi)
- Insuffisance respiratoire sévère
- La poly-consommation et la poly-dépendance ne sont pas des contre-indications : tenir compte des interactions et suivre la clinique
- L'insuffisance hépatique n'est pas une contre-indication : assurer le contrôle biologique adéquat et adapter les doses en fonction de la clinique et non des enzymes hépatiques
- L'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication : assurer le contrôle biologique adéquat et adapter les doses en fonction de la clinique et non de la clearance ou du GRF
- La grossesse et l'allaitement ne sont pas des contre-indications ;
- Précautions à discuter avec le/la patient.e en cas de conduite, d'utilisation de machines, etc.: les traitements de substitution peuvent provoquer des effets sédatifs; et avoir un impact dans des domaines cognitif et psychomoteur. Plusieurs directives déconseillent formellement de conduire un véhicule ou d'exercer des activités qui pourraient mettre en danger soi-même ou autrui; notamment pendant la phase de l'induction du traitement, en cas de poly-consommation, ou lors d'importants changements de dosage. Après stabilisation, les conseils doivent être adaptés à chaque cas particulier.

Mécanisme d'action :

- Agoniste complet des 3 types de récepteurs aux opiacés (μ , κ , δ)
- Action au niveau du système nerveux, cardiovasculaire, respiratoire, sur les fibres musculaires lisses et au niveau hypothalamo-hypophysaire

Pharmacocinétique :

- Temps de demi-vie ($T_{1/2}$) de 15 à 55 heures chez un usager habitué ($> T_{1/2}$ héroïne = 3 à 6 heures)
- Bonne absorption orale : pic plasmatique après 2h30 en sirop, 3h en gélules
- Liposoluble et liées aux protéines plasmatiques (donc variable selon la masse grasseuse et l'état inflammatoire du patient)
- Pour une même dose absorbée, les concentrations plasmatiques sont très variables d'un individu à l'autre. Suivre la méthadonémie n'est pas recommandée en pratique vu la fourchette d'efficacité thérapeutique assez large, c'est la clinique qui guide les ajustements de dosage.

Métabolisme, accumulation et élimination :

- Métabolisme hépatique : cytochrome P450 via l'enzyme CYP 3A4 surtout
- Élimination biliaire et urinaire : précaution chez patient.e avec clearance de la créatine abaissée
- Clearance systémique lente : de 22 à 52h en cas d'une prise une fois par jour
- Métabolisme et élimination très variables (« métaboliseurs » lents ou rapides) de 5h à 60h
- Phénomène d'accumulation : la dose quotidienne est absorbée alors que la dose résiduelle n'est pas encore éliminée. Équilibre (ou stabilité sérique) après 5 à 6 jours (cf schéma Annexe I)
- Symptômes de manque 2 à 3 jours après la dernière prise. Attention à la grande variabilité !

Interactions médicamenteuses : Médicaments et substances agissant sur le CYP 3A4 (P450) ; au niveau respiratoire, rénal ou hépatique ; allongeant l'espace QT ; autres opiacés (cf Annexe III).

Ces interactions se jouent à 2 niveaux : pharmacocinétique (interactions métaboliques, interférences avec des maladies hépatiques etc...) et pharmacodynamique (càd surtout risque d'OD en cas de combinaison de plusieurs substances provoquant une dépression respiratoire (+ autres opiacés, alcool, BZD...))

Effets secondaires :

- La dose létale est variable selon les auteurs allant de 1 mg à 4 mg/ kg !
- Le risque d'overdose est maximal à l'initiation du traitement ou à sa reprise, si le traitement a été interrompu (> 10 jours), et en cas de poly-consommation. Chez une personne « naïve » et a fortiori chez les enfants, la dose létale est faible (risque au-delà de 30 mg)
- Pneumonie d'inhalation, œdème pulmonaire, ARDS
- Cardiotoxicité : syncopes et arrêt cardiaque (si usage élevé ou poly-consommation)
- Dépendance (physique et psychique) et sevrage
- Allongement de l'espace QT si haut dosage
- Troubles endocriniens : hypogonadisme hypogonadotrope, insuffisance surrénalienne, hypoglycémie
- Hyperalgie induite, diminution du péristaltisme et constipation ; sudation ; intolérance à la chaleur ; influence sur la qualité du sommeil variable (cauchemars, agitation, réveil : prise matinale conseillée / effets anxiolytiques et hypnotiques : prise vespérale conseillée)
- Des troubles de la libido, érectiles et de la fertilité peuvent être présents mais les TAO normalisent habituellement le système neuro-endocrinien (par exemple l'aménorrhée secondaire à la prise d'héroïne se résout généralement au cours du traitement, penser à la contraception !)

Prescription de méthadone type

En Belgique, la méthadone est disponible en prescription magistrale*, sous forme de **gélule** ou de **sirop**.

Nous proposons de prescrire la recette proposée dans le Formulaire Thérapeutique Magistral (FTM). Il est important de préciser « **non injectable** » – bien que des usages détournés soient néanmoins connus mais de plus en plus anecdotiques.

Le mode de délivrance est à spécifier par le médecin sur la prescription et dans le dossier médical du patient. A défaut, la délivrance est censée être d'une gélule par jour avec prise en officine (AR 2006-10-06/38).

Afin de limiter le mésusage de votre ordonnance (revente par exemple) et de façon à communiquer au mieux avec le pharmacien, nous conseillons d'indiquer sur l'ordonnance la pharmacie choisie ainsi que les dates de couverture.

Exemple de prescription :

Gélules : R/ Méthadone HCL trente milligrammes (30 mg) non injectable

Pf une gélule FTM

DT N° sept gélules (7)

S/ 1 gélule/jour

Délivrance quotidienne à partir du.../201... à la pharmacie... Couverture du... au...

Ou : A délivrer en une fois le.../201... à la pharmacie... Couverture du... au...

*Existe en spécialité uniquement en forme de comprimés de 5 mg (Mephenon®) ; mais pas adapté aux TAO à plus haut dosage, et à visée de maintenance

II.II. Protocole de traitement par méthadone

Induction :

- L'induction débute par une dose relativement faible dit **dosage de sécurité**. Ce dosage est évalué à 20 à 30 mg (à noter que la dose d'induction est moindre pour une dépendance à l'opium).
- Nous conseillons de revoir le patient dans les quelques jours suivant le démarrage du traitement, afin d'évaluer cliniquement la réponse. Néanmoins, une augmentation de dosage ne peut se faire avant que le dosage n'ait atteint son plateau soit après 5 à 6 jours. En médecine générale, revoir le/la patient.e une semaine après la prescription de la 1^e dose paraît dès lors raisonnable.
- Il n'existe pas de table permettant de convertir la dose d'opiacés « de rue » en dose exacte de méthadone.
- Nous recommandons d'initier le traitement avec une délivrance quotidienne : le/la patient.e doit se rendre chaque jour à la pharmacie pour recevoir sa gélule et de parfois l'y consommer.

Exemple de 1^{er} consultation J1 : initiation de méthadone Patient sans traitement ou interruption de plus de 10 jours

Préalables :

- Anamnèse fouillée, examen physique, explication du cadre de travail (dossier type : cf Annexe IV)
- Préciser la dernière consommation : date, heure, produit, mode de consommation, quantité, effets ressentis, heure d'apparition des symptômes de manque, type de symptômes

Si décision de prescrire de la méthadone :

- Dosage de sécurité entre 20 et 30mg
- Délivrance quotidienne
- Explication du dosage de sécurité, de la délivrance quotidienne et négociation avec le patient
- Ordonnance pour 5 à 7 jours maximum et rendez-vous fixé : la durée peut être écourtée en fonction de la réalité du/ de la patient.e et du/de la prescripteur.trice, il est important de spécifier au patient.e qu'il peut revenir avant ce délai si besoin !

Précautions :

- Prendre contact avec la pharmacie choisie par le/la patient.e pour s'assurer de son accord et établir les bases de la collaboration
- Annoter au dossier médical le dosage prescrit et la période de couverture

Ajustement du dosage :

- Le but est d'arriver à la dose qui permet au patient un confort sur plusieurs jours sans symptôme ni de manque ni de surdosage. Dès lors commence la phase dite de maintenance ou d'entretien.
- Augmentation de dose : 5-10mg par semaine (si dosage élevé, maximum 10% de la dose par semaine), principe « start low, go slow »
- 5 à 7 jours après la 1^e prescription, si le patient ressent des symptômes de manque ou continue à consommer des produits « de rue », il est recommandé d'augmenter la dose initiale de 10mg. Un nouveau rendez-vous sera fixé après 5 à 7 jours et ainsi de suite jusqu'à atteinte d'un dosage qui apaise tous les symptômes de manque, l'envie de consommer et ne nécessite pas la prise de produits (opiacés ou autres) pour « tenir ».
- Pour rappel :
 - o Signes de manque (sous-dosage) : consommation d'opiacés de rue ou augmentation d'une autre consommation, sensation de froid, rhinorrhée, douleurs, nausées, vomissement (signe de surdosage également), diarrhée, agitation, insomnie, palpitations, mydriase, etc.
 - o Signes de surdosage : euphorie, sudation, somnolence, myosis, vomissements, etc.

Exemple de 2^e consultation J7 : Suite de l'initiation de méthadone

Anamnèse :

- Sentiment général du patient.e
- Symptômes de manque ou de surdosage
- Consommation (opiacés, médicaments, alcool, autres) : quoi, quantité, mode de consommation
- Relation avec le médicament, avec le/la pharmacien.ne

Si décision d'augmenter la dose de méthadone :

- Ajouter 5 à 10mg au dosage délivré la 1^e fois
- Nouvelle ordonnance pour 5 à 7 jours et rendez-vous fixé

Précautions :

- Reprendre contact avec la pharmacie pour signifier l'augmentation de dosage et s'assurer du partenariat
- Annoter au dossier médical le dosage prescrit et la période de couverture

Bon à savoir au sujet de la maintenance du traitement :

- Dans la littérature, la dose recommandée se situe pour la majorité des patient.e.s entre 60 et 120 mg, mais elle peut varier selon la clinique, la négociation avec le/la patient.e, etc. Des doses supérieures peuvent être nécessaires.
- Il faut être prudent.e avec des doses inférieures à 60 mg qui sont considérées comme insuffisantes dans la littérature. Evaluer s'il n'y a pas une autre consommation pour compenser un sous dosage (alcool, autres psychotropes prescrits, opiacés ou autre drogue « de rue »).

Il existe une échelle de symptômes de sevrage aux opioïdes : Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS, cf annexe V)

- Si un sevrage ou une dégressive est mise en place, cela doit se faire à la demande du/ de la patient.e et uniquement dans des conditions adéquates (stabilisation du contexte de vie du/ de la patient.e tout autant que son état clinique et psychologique).
- Il est important de garder la méthadone en sécurité pour **éviter des accidents domestiques !**

Quand faire un ECG ?

- Idéalement avant l'instauration d'un TAO, après 30 jours sous traitement et ensuite une fois par an.
- A minima un ECG doit être réalisé si la dose de méthadone est > 100 mg.
- Il faut évaluer l'indication en fonction des facteurs de risque.

Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT

Sexe féminin

Troubles ioniques (hypoK⁺, hypoCa²⁺, hypoMg²⁺)

Troubles hormonaux (hypothyroïdie, insuffisance pituitaire)

Infarctus myocardique récent

Ethylisme

Cirrhose hépatique

Insuffisance rénale

Médicaments augmentant l'intervalle QT (neuroleptiques, rifampicine, anti-retroviraux, quinolones, azolés, ...)

QT long congénital ou Atcds familiaux de QT long

II. II. Buprénorphine Haut Dosage – seule (Subutex®) ou en association (Suboxone®, Libroxar®)

II. II. I. Rappels théoriques – BHD seule

Mécanisme d'action de la BHD :

- Agoniste partiel des récepteurs morphiniques avec grande affinité pour les récepteurs μ : déplace les autres opiacés de ces récepteurs ;
- Cet effet peut provoquer un manque brutal si le/la patient.e est encore sous opiacés : la première prise de BHD doit se faire alors que le patient ressent des symptômes de manque. Malgré cette précaution la 1^e prise peut augmenter le manque.
- Action au niveau du système nerveux, cardiovasculaire, respiratoire, sur les fibres musculaires lisses et au niveau hypothalamo-hypophysaire

Pharmacocinétique :

- Temps de demi-vie (T_{1/2}) assez court (2 à 5 heures)
- Dissociation des récepteurs μ lente : prise une fois par jour ou moins
- Effet plafond : au-delà d'une certaine dose, pas d'augmentation d'effet.

Métabolisme, accumulation et élimination :

- Absorption orale inappropriée (dégradée par le foie et l'intestin grêle), prise sublinguale Uniquement.

- Métabolisme hépatique : cytochrome P450 via l'enzyme CYP 3A4 surtout

- En absorption sublinguale, pic plasmatique après 90 minutes
- Elimination par excrétion biliaire et urinaire

Indications : indication de substitution dans le cadre d'un trouble lié à l'usage d'opiacés sévère avec demande d'aide et volonté de prise d'un TAO.

Contre-indications

- Hypersensibilité et/ou effets indésirables graves lors d'une exposition précédente
- Insuffisance respiratoire sévère
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère
- Intoxication alcoolique aiguë
- Syndrome douloureux abdominal d'étiologie inconnue
- Traumatisme crânien / Hypertension intracrânienne

Précautions : Poly-consommation

Interactions médicamenteuses : Médicaments et substances agissant sur le CYP 3A4 (P450) ; au niveau respiratoire, rénal ou hépatique ; autres opiacés (cf Annexe II)

Effets secondaires : idem que la méthadone

- Concernant l'**overdose par arrêt respiratoire** : le risque est moindre qu'avec la méthadone et les opiacés « de rue » grâce au fait qu'il s'agit d'un agoniste partiel et à son effet plafond. Il est néanmoins présent lors de l'initiation ou à la reprise d'un traitement après interruption ; en cas de poly-consommation et en cas de prise par une personne « naïve ». Bien qu'il y ait nettement moins de risque d'issue fatale, sauf si le/la patient.e prend en même temps d'autres déprimeurs du système nerveux central.
- Précipitation du syndrome de sevrage aux opiacés lors de l'induction du traitement

Prescription de Subutex® type

Le Subutex® est disponible en boîte de 7 comprimés sublinguaux à 2 mg ou 8 mg.

Sans précision de votre part, le pharmacien délivrera la boîte entière et le patient gèrera à domicile son dosage. Si vous désirez mettre en place une délivrance autre, comme par exemple une délivrance quotidienne en début de traitement, il faudra le spécifier sur l'ordonnance. Le pharmacien facturera une boîte délivrée lors de la remise de la première ordonnance et gardera la boîte pour la prochaine délivrance.

Exemple pour une prescription d'initiation :

R/ Buprénorphine haut dosage (Subutex®) 2 ou 8 mg
 DT N° 1 boîte de 7 comprimés
 S/ x comprimés par jour à laisser fondre sous la langue
 À délivrer le .../.../2018 à la pharmacie

II.II.II. Spécificités de l'association BHD + Naloxone (Suboxone®)

Tout ce qui concerne la BHD est décrit dans le chapitre précédent. Ne sont précisées ici que les spécificités liées à l'association de la BHD avec la naloxone.

Mécanisme d'action : Association à la BHD (agoniste partiel de haute affinité) de la naloxone : antagoniste des récepteurs morphiniques μ .

Prescription de Suboxone® ou Libroxar® type

La Suboxone® ou Libroxar® est disponible en boîtes de 7 ou de 28 comprimés sublinguaux. Il existe 2 dosages :

- BHD 2mg + naloxone 0,5mg
- BHD 8mg + naloxone 2mg

Sans précision de votre part, le pharmacien délivrera la boîte entière et le patient gèrera à domicile son dosage. Si vous désirez mettre en place une délivrance autre, comme par exemple une délivrance quotidienne en début de traitement, il faudra le spécifier sur l'ordonnance. Le pharmacien comptera une boîte délivrée lors de la remise de la première ordonnance et gardera la boîte pour la prochaine délivrance.

Exemple pour une prescription d'initiation :

R/ Buprénorphine haut dosage + naloxone (Suboxone®, Libroxar®) 2 mg/0,5 mg ou
8 mg/2 mg DT N° I boîte de 7 ou 28 comprimés
S/ x comprimés par jour à laisser fondre sous la langue
À délivrer le .../.../201... à la pharmacie....

II.II.I. Protocole de traitement par Subutex® ou Suboxone®

Induction :

- L'induction doit se faire en présence de symptômes de manque. On compte généralement 6 à 12 heures après la dernière prise d'héroïne et 2 à 4 jours après la dernière prise de méthadone. Même en prenant cette précaution, il faut expliquer au/à la patient.e (sans dramatiser) qu'il/elle risque de ressentir un manque précipité et que la prise de la 1^e dose peut ne pas être confortable.
- L'induction débute par une dose relativement faible dit **dosage de sécurité**. Le/la patient.e va commencer par prendre 1 comprimé de 2mg (Subutex® 2mg ou Suboxone®/ Libroxar® 2mg/0,5mg).
- Le Subutex® et la Suboxone®/Libroxar® permettent au/à la patient.e de gérer plus facilement le manque lors de l'induction car il/elle va pouvoir ajuster lui/elle-même son dosage en fonction de son ressenti. En pratique, au minimum 2 heures après la prise de son premier comprimé à 2mg, il/elle va pouvoir reprendre un comprimé de 2mg et ainsi de suite toutes les 2 heures jusqu'à un maximum de 8mg pour le premier jour.
- Il est indiqué de revoir le/la patient.e après 24h, afin de revoir ~~avec lui~~ son dosage. Les premières ordonnances se font donc en délivrance quotidienne.
- La prise sublinguale doit être expliquée : le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution complète soit $\pm$ 5 minutes. Ne rien mâcher ni sucer ni avaler (y compris la salive) pendant ce temps.
- Il n'existe pas de table permettant de convertir la dose d'opiacés « de rue » en dose exacte de Subutex® ni de Suboxone® / Libroxar®.

Exemple de 1^e consultation J1 : initiation de Subutex® ou Suboxone® / Libroxar®
Patient sans traitement ou interruption de plus de 10 jours

Préalables :

- Anamnèse fouillée, examen physique, explication du cadre de travail
- Préciser la dernière consommation : date, heure, produit, mode de consommation quantité, effets ressentis, heure d'apparition des symptômes de manque, type de symptômes

Si décision de prescrire de la BHD → Subutex® ou Suboxone® / Libroxar® :

- Délivrance quotidienne : Prescrire 4 comprimés à 2mg (Subutex® 2mg ou Suboxone® ou Libroxar® 2mg/0,5mg) pour le 1^e jour et 4 comprimés pour le 2^e jour
- Expliquer le dosage de sécurité et la délivrance quotidienne
- Expliquer le timing de la prise et le manque induit, la prise sublinguale
- Ordonnance pour les 2 premiers jours et rendez-vous fixé le lendemain du jour de prise

Précautions :

- Prendre contact avec la pharmacie choisie par le/la patient.e pour s'assurer de leur accord et établir les bases de la collaboration
- Annoter au dossier médical le dosage prescrit et la période de couverture

Ajustement du dosage :

- Le lendemain de l'induction (J2), le/la patient.e prend en une fois la dose à laquelle il/elle est arrivé.e la veille.
- En cas de persistance de symptômes de manque, les augmentations de dosages se font par prise d'un comprimé de 2mg en respectant un délai minimal de 2 heures entre 2 comprimés. Ces augmentations sont transitoires et doivent être rapportées au médecin : une fois la dose qui permet un confort pour 24 heures atteint, c'est cette dose qui sera prescrite quotidiennement.
- Le but est d'arriver à la dose qui permet au/à la patient.e un confort sur plusieurs jours sans symptôme ni de manque ni de surdosage. Dès lors commence la phase dite de maintenance ou d'entretien.
- Pour rappel :
 - Signe de manque (sous-dosage) : consommation d'opiacés de rue ou augmentation d'une autre consommation, sensation de froid, rhinorrhée, douleurs, nausées, agitation, insomnie, palpitations, mydriase, etc
 - Signe de surdosage : euphorie, sudation, somnolence, myosis, etc

**Exemple de 2^e consultation J2 :
Suite de l'initiation Subutex® ou Suboxone®**

Anamnèse :

- Sentiment général du/de la patient.e
- Symptômes de manque ou de surdosage
- Dosage auquel le/la patient.e est arrivé.e à J1 (càd dose prise le matin du J2 en théorie)
- Consommation (opiacés, médicaments, alcool, autres) : quoi, quantité, mode de consommation
- Relation avec le médicament, avec le/la pharmacien.ne

Si décision d'augmenter la dose :

- Augmentation par prise d'un comprimé de 2mg en respectant un délai minimal de 2 heures entre 2 comprimés
- Nouvelle ordonnance :
 1. Pour 4cp maximum à prendre le jour-même en fonction de la clinique
 2. Pour le lendemain J3 : 4cp du J1 + potentiellement 4cp du J2
- Revoir le lendemain soit J3

Revoir le patient **chaque jour** jusqu'à ce qu'il ne doive plus prendre d'entre-dose

→ **La dose totale de ce qui a été pris la veille devient la dose quotidienne du matin**

→ **Délivrance quotidienne et rendez-vous fixé après une semaine**

Précautions :

- Reprendre contact avec la pharmacie pour signifier l'augmentation de dosage et s'assurer du partenariat
- Annoter au dossier médical le dosage prescrit et la période de couverture

Bon à savoir sur la dose de maintenance :

- La dose recommandée se situe entre 8 et 16 mg par jour. Il peut être nécessaire d'augmenter jusqu'à atteindre 24mg/jour.
- Une fois la dose stabilisée, le/la patient.e peut continuer une prise quotidienne ou espacer les prises jusqu'à une prise tous les 3 jours : le tout en fonction de la clinique et avec suivi médical.
- Si une dégressive est mise en place, elle doit se faire à la demande du/de la patient.e et uniquement dans des conditions adéquates (stabilisation du contexte de vie du/de la patient.e tout autant que son état clinique et psychologique). Cette partie n'est pas abordée dans le cadre de ce guide.
- Si le patient ne se sent toujours pas stable au-delà de 24 mg : augmenter à 32mg ou faire un switch vers la MTD

Pour rappel, les TAO sont des opiacés : ils ont donc un effet antalgique. Il faudra donc en tenir compte dans la gestion de la douleur chez un.e patient.e.

III. SITUATIONS PARTICULIERES

III.I. Arrêt de traitement de moins de 10 jours

En cas de demande de TAO de la part d'un.e patient.e avec traitement habituellement mais interrompu depuis moins de 10 jours, nous recommandons une certaine prudence. Bien qu'il soit raisonnable d'avancer que le/la patient.e est toujours tolérant.e à la molécule qui constitue son TAO, il y a des précautions à prendre, a fortiori s'il s'agit d'un.e patient.e dont vous n'assurez pas le suivi habituellement. En posant les questions suivantes d'abord au/à la patient.e, nous recommandons de confirmer l'ancienne posologie, la date de la dernière prise ou tout au moins de la dernière prescription rédigée voire délivrée. Le plus facile en pratique est d'une part de contacter le médecin prescripteur habituel s'il ne s'agit pas de vous (confirmation de dosage et date de la dernière prescription, avis du confrère/ de la consœur quant à la reprise du TAO) et d'autre part de contacter la pharmacie (confirmation du dosage, du nom du médecin prescripteur, de la date de la dernière ordonnance et de la dernière délivrance). Si vous estimez pouvoir prescrire en toute sécurité, négociez néanmoins une délivrance quotidienne et fixez un prochain rendez-vous dans la semaine que ce soit avec vous ou avec le/la médecin prescripteur.trice habituel.le dans l'idéal.

Si les confirmations ci-dessus ne sont pas possibles ou qu'elles ne corroborent pas les informations données par les patient.es, il faut envisager la prescription de TAO comme si le/la patient.e n'en avait pas avant ou que l'interruption a duré plus de 10 jours et repartir d'un dosage de sécurité. Se référer au chapitre correspondant.

Il est tout à fait déconseillé de prescrire un autre opiacé ou un autre psychotrope « de remplacement ». Pour rappel le manque d'opiacé ne représente pas un danger vital, contrairement à une prise d'opiacés (y compris TAO) non adaptée à la situation clinique. Refuser de prescrire, y compris un dosage de sécurité, est donc une alternative à envisager également.

III.II. En garde de médecine générale

En cas de demande de TAO dans le cadre d'une garde de médecine générale, pour un.e patient.e que vous ne connaissez pas, nous vous invitons à la prudence. Si vous avez la possibilité de confirmer le dosage et d'estimer à quand remonte la dernière prise, vous pouvez vous référer au chapitre précédent « Interruption de traitement de moins de 10 jours ». Sans cette confirmation, il faut envisager de ne rien prescrire du tout. Si vous avez la conviction clinique qu'il est nécessaire de poursuivre un TAO, il convient de repartir d'un **dosage de sécurité**. Se référer au chapitre correspondant.

Encas de prescription d'un TAO, il est judicieux de ne prescrire qu'une seule dose (ou le nombre de doses pour couvrir tout le weekend le cas échéant), en délivrance quotidienne. Proposez au patient de revoir son/sa médecin habituel.le dès le jour ouvrable suivant la garde et faites parvenir à celui/celle-ci un compte-rendu de votre consultation. Si le patient doit se fournir auprès d'une pharmacie de garde, prendre contact avec celle-ci.

Comme pour les interruptions de moins de 10 jours décrites ci-dessus, il est tout à fait déconseillé de prescrire un autre opiacé ou un autre psychotrope « de remplacement ». Pour rappel le manque d'opiacé ne représente pas un danger vital, contrairement à une prise d'opiacés (y compris TSO) non adaptée à la situation clinique. C'est pourquoi **refuser de prescrire**, y compris un dosage de sécurité, est une alternative pertinente.

III.III. TAO et séjour à l'étranger

En cas de séjour à l'étranger prévu par l'un.e de vos patient.es sous TAO, il est à savoir que la possession

de méthadone et de BHD peut poser problème lors du passage de frontières, y compris internes à l'Union Européenne. Pour des voyages à l'intérieur de l'espace Schengen, un formulaire spécifique doit être rempli et signé par le prescripteur, et envoyé à temps (min 2 semaines avant le départ) à l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS). Cette institution apporte son visa au document et l'envoie par la poste au/à la patient.e. Pour des voyages hors de l'espace Schengen, il vaut mieux s'informer sur les modalités spécifiques (par exemple en contactant l'ambassade du pays en question). Dans tous les cas, nous proposons dès lors de fournir au/à la patient.e une « attestation de voyage » stipulant le TAO habituel du/de la patient.e : doivent figurer le dosage, le nombre de gélules, comprimés, flacons ou boîtes transportées et la période de couverture.

III.IV. Grossesse et allaitement

La grossesse et l'allaitement ne constituent pas des contre-indications ni à l'initiation ni à la poursuite d'un TAO, au contraire ! Il vaut mieux que le fœtus soit exposé à une dose d'opiacés stable -et avec une composition connue et correspondant aux normes de qualité- qu'à de l'héroïne avec ses épisodes successifs de pics et de manque qui pourraient induire souffrance fœtale, mort fœtale, hypoxie fœtale, fausse-couche et des conséquences à long terme. Ces situations demandent de travailler au plus tôt (même dès le projet de grossesse s'il y a lieu) en collaboration avec un service spécialisé en parentalité et addictions. A la fois pour mener à bien la prise en charge médicamenteuse qui peut dépasser le cadre de compétences du/de la médecin généraliste, pour préparer la prise en charge du nouveau-né et prévenir un Syndrome de Sevrage Néonatal (SSNN) mais également pour un soutien psychosocial adapté à ce moment de vie particulièrement bousculant et confrontant.

La littérature récente, ne met pas en évidence de supériorité d'un traitement ou de l'autre, ils ont tous les deux prouvés leur efficacité. La méthadone a été toutefois plus étudiée, elle permet une meilleure maintenance en traitement et sa longue durée de demi-vie permet de réduire significativement la probabilité d'états maternels d'intoxication et de sevrage. Des études prouvent par contre qu'il y aurait moins de syndrome de sevrage néonatal et qu'ils seraient moins sévères et moins long avec la buprénorphine. Il y aurait également de meilleurs outcomes pour le fœtus (moins d'accouchement prématurés, meilleur poids de naissance, meilleure circonférence crânienne).

En tant que soignant.e, il faut veiller en discussion avec la patiente à ce que le fœtus ait une imprégnation la plus stable possible. Il faut se rappeler que tout arrêt, changement d'un TAO à un autre, changement de posologie peuvent être délétères pour le fœtus.

Tableau comparatif Méthadone-Buprénorphine	
Méthadone (MTD)	Buprénorphine (BHD)
Grossesse	
Meilleure rétention en traitement	Meilleur poids de naissance
	Moins d'accouchement prématurés
SSNN : 50-100% des cas Plus sévère Ttt prolongé par rapport à l'héroïne ou BHD	SSNN : ± 30% des cas Moins sévère Ttt moins long qu'avec la méthadone Dosage de morphine + faible //MTD
Allaitement	
Pas de contre-indication, à encourager	Pas de contre-indication, à encourager

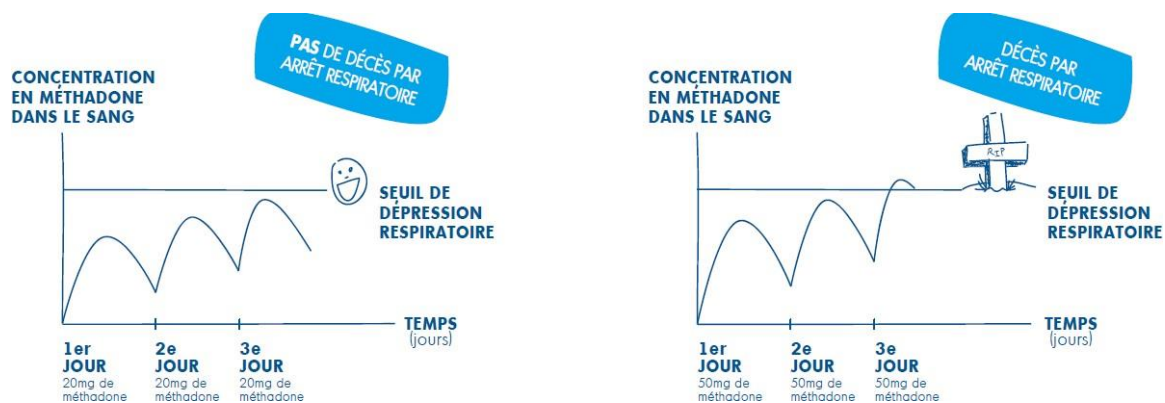
Livret Eurotox 2018, Buresh et al. 2021

IV. REFERENCES

1. Alinejad S, Gaemi K, Abdollahi M et al. Nephrotoxicity of methadone : a systematic review. SpringerPlus. 2016; 5(1): 2087
2. Chrétien B, Dolladille C, Hamel-Sénécal L, et al. Comparative study of hypoglycaemia induced by opioids. Is it a class effect?, Expert Opinion on Drug Safety, 18:10, 987-992
3. Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME et al. Management of opioid use disorders : a national clinical practice guideline, CMAJ. 2018; 190: 247-257
4. Bonhomme J, Shim R, Gooden R et al., Opioid Addiction and Abuse in Primary Care Practice: A Comparison of Methadone and Buprenorphine as Treatment, J Natl Med Assoc. 2012; 104(0): 342–350
5. Buresh M, Stern R, Rastegar D. Treatment of opioid use disorder in primary care. BMJ. 2021 May 19;373:n784
6. Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence (Update 2017). Independent Expert Working Group (2017) Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management. London: Department of Health.
7. Cousins, G. et al. (2015) Risk of mortality on and off methadone substitution treatment in primary care: a national cohort study. Addiction 2015, 111, p. 73–82. https://findings.org.uk/PHP/dl.php?file=Cousins_G_2.txt&s=eb&sf=rel
8. Denis B, Jacques C, Lacroix S, et al. Places respectives de la méthadone, de la buprénorphine et de l'association buprénorphine-naloxone pour la substitution des dépendances aux opiacés en médecine de première ligne. Réseau Alto.2009
9. Denis B, Suboxone™, quels usages pour quels usagers ? Réseau Alto. Dec. 2010
10. Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME et al. Management of opioid use disorders : a national clinical practice guideline, CMAJ. 2018; 190: 247-257
11. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique-CBIP, Répertoire Commenté des médicaments : diverses consultations
12. EMCDDA (2014) Drug use, impaired driving and traffic accidents. 2nd ed
13. Eurotox Asbl, Soins : Bonnes pratiques en matière d'aide et de soins. Eurotox livret 5. 2017
14. Ford, C., Halliday, K., Lawson, E. and Browne E. (2011) Guidance for the use of substitute prescribing in the treatment of opioid dependence in primary care. Royal College of General Practitioners and The Alliance. <http://fileserver.idpc.net/library/guidance-for-substitute-prescribing-in-opioid-dependence-primary-care.pdf>
15. Hickman M., Steer C., Tilling K. et al. (2018). The impact of buprenorphine and methadone on mortality: a primary care cohort study in the United Kingdom. Addiction: 2018, 113(8), p. 1461–1476. Drug and Alcohol Findings, https://findings.org.uk/PHP/dl.php?file=Hickman_M_10.txt&s=eb&sf=sfnos
16. Initiative Canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS) (2018). Lignes directrices nationales sur la prise en charge clinique du trouble lié à l'usage d'opioïdes. <https://www.cmaj.ca/content/cmaj/suppl/2018/02/27/190.9.E247.DC1/170958-guide-1-at.pdf>
17. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. N Engl J Med. 2010; 363(24):2320–233
18. HAS, Avis de la commission de la transparence : Suboxone™, 16 avril 2008
19. Lacroix S. Drogues licites et illicites, description, usages et risques. Réseau Alto. 2004
20. Mattick RP, Breen C, Kimber J, et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2014;(2): CD002207
21. Martin J.A. et al. (2011). QT interval screening in methadone maintenance treatment: report of a SAMHSA expert panel. Journal of Addictive Diseases: 2011, 30, p. 283–306.
22. McCance-Katz et al. (2010). Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. Am J Addict 19(1): 4–16.
23. Milcent F, Leemans C, Loas G. La prescription de méthadone : un acte anodin ? Rev Med Brux 2019; 40: 141-7
24. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, et al. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2013: CD006318
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2019) Opioid dependence: buprenorphine prolonged-release injection (Bupival). London: NICE. <https://www.drugsandalcohol.ie/30270/>
26. OEDT Luxembourg. Pregnancy and opioid use : strategies for treatment. EMCDDA. 2014
27. OMS, Guidelines for the identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy.2014
28. Prescrire Rédaction. Opioïdes : insuffisances surréaliennes. Rev Prescr. 2016; 36 (395): 667
29. Réseau Alto. Les traitements de substitution aux opiacés, que faut-il savoir ? Brochure TSO 2016
30. Srivastata A., Kahan M., Nader M. et al. Primary Care Management of opioid use disorders : Abstinence, Methadone or buprenorphine-naloxone, Can Fam Physician. 2017; 63: 200-5
31. Strand, M.C. et al. (2013) Can Patients Receiving Opioid Maintenance Therapy Safely Drive? A systematic review of epidemiological and experimental studies on driving ability with a focus on concomitant methadone or buprenorphine administration. Traffic Injury Prevention 14(1), 26-38.
32. The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) (2017). Prescribing drugs of dependence in general practice, Part C1: Opioids. East Melbourne, Vic.
33. Wakeman, S.E., Larochelle, M.R., Ameli O. et al. (2020) Comparative effectiveness of different treatment pathways for opioid use disorder. JAMA Network Open, 2020, 3(2), e192062

V. ANNEXES

V.I. Annexe I : Initiation de méthadone : accumulation (Réseau Alto 2017)



V.II. Annexe II : Initiation d'un traitement de substitution (Denis et al. 2009)

Commencer un traitement

	INDUCTION		STABILISATION	DEGRESSION
	Dose de départ J1	Paliers	Dose d'entretien	Paliers de fin de traitement
Méthadone	20 à 30 mg maximum ¹	± 10 mg tous les 2 à 3 jours à partir de J2 ²	Classiquement 60 à 120 mg ³	Classiquement réduction de ± 10 % de la dose toutes les 3 à 4 semaines ³
Buprénorphine	- Attendre les symptômes de manque ⁴ - Dose initiale : 4 mg ⁵ - Complément de dose le même jour : 2 à 4 mg si aucun signe de sédation 4 heures après la première dose - Dose totale idéale à atteindre à J1 : 6 à 8 mg ⁶	- J2 : 12mg - J3 : 12 à 16mg	+/- 16 mg/j (8 à 24 mg) - Administration quotidienne, en une prise, en <u>sublingual strict</u> (laisser fondre, ne pas sucer)	> 16mg : 4 mg/sem 16 à 8 mg : 2 à 4 mg/sem < 8 mg : 2 mg/sem

¹ Risque d'overdose avec des doses supérieures chez un patient non accoutumé ou faiblement accoutumé aux opiacés

² Durant la phase de titration le steady-state n'est atteint qu'après 3-5 jours. Une augmentation trop rapide de la dose peut donc mener à un surdosage à retardement

³ Grande variabilité interindividuelle

⁴ Attendre au moins 6h, et de préférence 12h après la dernière prise d'héroïne. En effet, une administration trop précoce de buprénorphine peut chasser l'héroïne encore présente au niveau des récepteurs morphiniques et provoquer ainsi un « sevrage précipité ». Dans ce cas, le manque induit par la prise de buprénorphine commence typiquement 1 à 4 heures après cette prise, et dure jusqu'à 12 heures.

⁵ Le choix de la dose initiale doit tenir compte de la probabilité d'utilisation d'autres substances sédatives, de la fonction hépatique et d'interactions médicamenteuses éventuelles

⁶ Des doses initiales plus élevées faciliteront une induction plus rapide mais accroissent le risque de sevrage précipité (si usage récent d'opiacés) ou de sédation (si faible niveau de dépendance ou si usage d'autres médicaments à action sédatif)

⁷ Prise par voie orale la buprénorphine perd la plus grande partie de son efficacité parce qu'elle est largement métabolisée lors du premier passage hépatique.

Passer de la méthadone vers la buprénorphine

- Réduire la dose de méthadone sous 40 mg, idéalement 30 mg, et y stabiliser le patient pendant minimum 1 semaine
 - Attendre les symptômes de manque : minimum 24 heures après la dernière prise de méthadone (plus on attend, plus le risque de sevrage précipité diminue)
 - Dose initiale :
 - 2 mg si méthadone > 30mg (vu le risque de sevrage précipité)
 - 4 mg si méthadone = 30 mg
 - Si les symptômes de manque
 - s'améliorent : 2 doses de 4 mg peuvent être prises si besoin
 - ne s'améliorent pas ou s'aggravent : une deuxième dose de 2 à 4 mg peut être donnée et le patient doit être observé pendant une heure
- si les symptômes s'améliorent : une dose complémentaire de 4 mg peut être donnée

V.III. Annexe III : Tableau des contre-indications/Précautions/Interactions avec TSO (Denis et al. 2009)

	Contre-indications	Précautions	Interactions médicamenteuses
Méthadone	• Hypersensibilité ⁽⁵⁾ • Insuffisance respiratoire sévère ⁽⁵⁾	• Insuffisance rénale ⁽⁵⁾ • Insuffisance hépatocellulaire ⁽⁵⁾	• Dépresseurs du SNC ○ opiacés ○ benzodiazépines ○ alcool ○ antidépresseurs tricycliques ○ anti-histaminiques H1 • Médicaments métabolisés par ou agissant sur le cytochrome P450 (les inhibiteurs augmentent les concentrations plasmatiques de buprénorphine, et inversement) • Buprénorphine, pentazocine (Fortal®), tilidine-naloxone (Valtran®), tramadol : risque de sevrage précipité • AZT
Buprénorphine	• Hypersensibilité et/ou effets indésirables graves lors d'une exposition précédente ⁽²⁾ • Grossesse & Allaitement ^(2,5) • Insuffisance respiratoire sévère ⁽⁵⁾ • Insuffisance hépatique sévère ⁽⁵⁾ • Insuffisance rénale sévère ⁽²⁾ • Intoxication alcoolique aiguë ⁽⁵⁾ • Syndrome douloureux abdominal d'étiologie inconnue ⁽⁵⁾ • Traumatisme crânien ⁽⁵⁾ • Hypertension intracrânienne ⁽⁵⁾	• Poly usage de drogues, particulièrement les drogues sédatives, l'alcool, les benzodiazépines, les antipsychotiques ou antidépresseurs • Pathologies associées ○ blessure récente à la tête ou hypertension intracrânienne ○ fonction respiratoire altérée (...) ○ abdomen aigu ○ maladie hépatique sévère (entre autres hépatite aiguë ou cirrhose) • Patients à risque particulier ○ âge avancé ○ hypertrophie prostatique ou rétrécissent de l'urètre • Comorbidités psychiatriques (par rapport à l'aptitude à donner un consentement éclairé). Les personnes à risque modéré ou élevé de suicide ne devraient pas commencer de la buprénorphine sans supervision adéquate ou avis d'un spécialiste • Douleur chronique ⁽²⁾	• Dépresseurs du SNC ○ opiacés ○ benzodiazépines ○ alcool ○ antidépresseurs tricycliques ○ anti-histaminiques H1 • Médicaments métabolisés par ou agissant sur le cytochrome P450 (les inhibiteurs augmentent les concentrations plasmatiques de buprénorphine, et inversement) ⁽²⁾
Naloxone	• Hypersensibilité ⁽⁵⁾	• Insuffisance coronarienne ⁽⁵⁾	

« Surdosage » en méthadone par les inhibiteurs du P450 :

- Antifongiques azolés, (néo)macrolides, ciprofloxacine
- SSRI
- Alcool (chronique)
- Jus de pamplemousse

« Sous-dosage » en méthadone par les inducteurs du P450 :

- Carbamazépine, phénytoïne, barbituriques
- INH, rifampicine
- rétroviraux (retrovir, nevirapine)
- diazépam
- alcool (aigu) (interaction marginale par rapport à l'effet additif dépresseur du SNC)

V.IV. Annexe IV : Exemple de dossier médical axé dépendance

NOM		PRENOM		DATE de NAISSANCE		
Nationalité/Origine		Etat civil		Langues		
Statut social (mutuelle, CPAS, AMU,...)		Logement ?		Occupation		
Antécédents personnels						
Médicaux Cardio-respiratoire et vasculaire ! Gastro-hépatique ! Dermatologique !		Chirurgicaux		Gynéco-Obstétricaux		Psychiatriques
Antécédents familiaux						
Médicaux	Chirurgicaux	Gynéco-Obstétricaux		Psychiatriques	Addictologiques	
Antécédents addictologies (y compris tabac, alcool, cannabis)						
Substance(s)	Mode de consommation	Date début/contexte	Date arrêt + raisons	Date sevrage + raisons succès/échecs	Date + type traitement + raisons succès/échec	ES éventuels
Antécédents judiciaires / carcéraux						
Traitements en cours				Allergies		
Date et résultat dernier dépistage HIV – HBV- HCV – IST – TB						
Date vaccination Tétanos – HAV – HBV – Autres						
Si migrant : trajet migratoire						
Pays traversés	Demande d'asile déposée ? Où ? Réponse ?	Objectif migratoire / projets	Violences subies sur le trajet	Statut des consommateurs dans pays origine	Appartenance communauté, persécutions dans pays origine	
Examen physique (être attentif à : pupilles, état hépatique, état cutané : lésions d'injection (abcès, ulcères), signes de violence, signes de TV et/ou d'insuffisance veineuse, signes de fracture...). Faire ECG si risque d'allongement du QT !						
Diagnostics						
Plan de prise en charge						
Schéma de prescription du traitement						

V.V. Annexe V : Clinical Opioid Withdrawal Scale (Wesson et al. 2003)

Patient's Name: _____		Date and Time ____/____/____:_____	
Reason for this assessment: _____			
Resting Pulse Rate: _____ beats/minute <i>Measured after patient is sitting or lying for one minute</i> 0 pulse rate 80 or below 1 pulse rate 81-100 2 pulse rate 101-120 4 pulse rate greater than 120		GI Upset: <i>over last 1/2 hour</i> 0 no GI symptoms 1 stomach cramps 2 nausea or loose stool 3 vomiting or diarrhea 5 multiple episodes of diarrhea or vomiting	
Sweating: <i>over past 1/2 hour not accounted for by room temperature or patient activity.</i> 0 no report of chills or flushing 1 subjective report of chills or flushing 2 flushed or observable moistness on face 3 beads of sweat on brow or face 4 sweat streaming off face		Tremor <i>observation of outstretched hands</i> 0 no tremor 1 tremor can be felt, but not observed 2 slight tremor observable 4 gross tremor or muscle twitching	
Restlessness <i>Observation during assessment</i> 0 able to sit still 1 reports difficulty sitting still, but is able to do so 3 frequent shifting or extraneous movements of legs/arms 5 unable to sit still for more than a few seconds		Yawning <i>Observation during assessment</i> 0 no yawning 1 yawning once or twice during assessment 2 yawning three or more times during assessment 4 yawning several times/minute	
Pupil size 0 pupils pinned or normal size for room light 1 pupils possibly larger than normal for room light 2 pupils moderately dilated 5 pupils so dilated that only the rim of the iris is visible		Anxiety or Irritability 0 none 1 patient reports increasing irritability or anxiousness 2 patient obviously irritable or anxious 4 patient so irritable or anxious that participation in the assessment is difficult	
Bone or Joint aches <i>If patient was having pain previously, only the additional component attributed to opiates withdrawal is scored</i> 0 not present 1 mild diffuse discomfort 2 patient reports severe diffuse aching of joints/muscles 4 patient is rubbing joints or muscles and is unable to sit still because of discomfort		Gooseflesh skin 0 skin is smooth 3 piloerection of skin can be felt or hairs standing up on arms 5 prominent piloerection	
Runny nose or tearing <i>Not accounted for by cold symptoms or allergies</i> 0 not present 1 nasal stuffiness or unusually moist eyes 2 nose running or tearing 4 nose constantly running or tears streaming down cheeks		Total Score _____ The total score is the sum of all 11 items Initials of person completing assessment: _____	

Score: 5-12 = mild; 13-24 = moderate; 25-36 = moderately severe; more than 36 = severe withdrawal