



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

## **Recommandations médicales relatives au traitement agoniste opioïde (TAO) du syndrome de dépendance aux opioïdes 2020**

Élaborées par les membres de la Société Suisse de Médecine de l'Addiction, SSAM

**Valables jusqu'en janvier 2025**

### **Comité de pilotage (par ordre alphabétique) :**

Thilo Beck, Dr. med., Arud Zentrum für Suchtmedizin, Zurich

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

Philip Bruggmann, PD Dr. med., Arud Zentrum für Suchtmedizin, Zurich

Robert Hämmig, Dr. med., Dr. Robert GmbH, Berne

### **Co-auteurs :**

Carlo Caflisch, Dr. med., Universitätsklinik Zürich, Zentrum für Abhängigkeitserkrankungen, Zurich

Luis Falcato, lic. phil., Arud, Zentrum für Suchtmedizin, Zurich

Annabel Fink, lic. phil., Selbständige Medizinethnologin und Pflegefachfrau, Berne

Jeorge Riesen, Dr. med., Praxis Therapiemurten, Morat

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

Marc Vogel, PD Dr. med., Psychiatrische Dienste Thurgau, Münsterlingen

Hans Wolff, Prof. Dr. med., Service de médecine pénitentiaire (HUG)

16.07.2020, SSAM ©

### **Adresse pour la correspondance :**

Secrétariat SSAM  
Altenbergstrasse 29  
Case postale 686  
CH-3000 Berne 8  
admin@ssam.ch

# Recommandations médicales relatives au traitement agoniste opioïde (TAO) de la dépendance aux opioïdes

## Sommaire

<b>1. Introduction .....</b>	<b>4</b>
1.1. Définitions, domaine d'application et limites .....	5
1.2. Emploi des recommandations .....	6
1.3. Recommandations fondées sur la médecine factuelle.....	7
1.4. Éthique et droits humains internationaux.....	8
<b>2. Notions fondamentales des traitements agonistes opioïdes .....</b>	<b>11</b>
2.1. Portée du TAO .....	11
2.2. Efficacité et critères de qualité .....	11
2.3. Caractéristiques du traitement .....	12
2.4. Cadre légal des TAO .....	14
<b>3. Prescription d'agonistes opioïdes pour le traitement de la dépendance .....</b>	<b>16</b>
3.1. Prescription d'agonistes autorisés .....	16
3.1.1. Méthadone .....	16
3.1.1.1. Lévométhadone - (R)-méthadone .....	19
3.1.2. Morphine orale à libération prolongée (MDLP) .....	20
3.1.3. Buprénorphine .....	21
3.1.4. Diacétylmorphine.....	25
3.2. Comparatif de la méthadone, de la lévométhadone, de la MDLP, de la buprénorphine, du buprénorphine/nalaxone et de la diacétylmorphine .....	29
3.2.1. Indications différenciées .....	29
3.2.2. Tableau comparatif .....	30
3.3. Alternatives admises .....	37
3.3.1. Implant de buprénorphine .....	37
3.3.2. Codéine, dihydrocodéine, hydrocodone et métabolites .....	37
3.3.3. Hydromorphone .....	38
<b>4. Déroulement du TAO .....</b>	<b>39</b>
4.1. Critères servant à poser l'indication .....	39
4.2. Examens préalables au traitement .....	40
4.3. Examens à effectuer en cours de traitement.....	41
4.4. Introduction et dosage des agonistes .....	41
4.4.1. Introduction de la méthadone .....	42
4.4.2. Introduction de la MDLP .....	43
4.4.3. Introduction de la buprénorphine .....	44
4.4.4. Dosage d'équilibre – phase de stabilisation .....	45
4.5. Modalité de remise des médicaments à emporter .....	46
4.5.1. Formes galéniques .....	47
4.5.2. Remise du traitement pour les voyages .....	48
4.5.3. Institutions autorisées à remettre des médicaments .....	50
4.6. Traitement des effets indésirables .....	50
4.6.1. Intoxication .....	50

4.6.2.	Prolongation de l'intervalle QTc et troubles du rythme cardiaque .....	51
4.6.3.	Constipation .....	54
4.6.4.	Nausées et vomissements .....	54
4.6.5.	Hypersudation .....	55
4.6.6.	Axe gonado hypophysaire .....	56
4.6.6.1.	Libido .....	57
4.6.6.2.	Ostéoporose .....	57
4.6.6.3.	Anhédonie .....	59
4.6.6.3.1.	Prolactine .....	59
4.7.	Usage concomitant d'opioïdes et d'autres substances .....	60
4.7.1.	Opioïdes .....	62
4.7.2.	Alcool .....	62
4.7.3.	Tabac .....	64
4.7.4.	Cocaïne .....	65
4.7.5.	Cannabis .....	66
4.7.6.	Drogues de synthèse .....	67
4.7.7.	Benzodiazépines BZD (y compris les médicaments Z) .....	69
4.8.	Dimensions complémentaires aux médicaments agonistes dans le cadre des TAO .....	71
4.8.1.	Aspects somatiques .....	71
4.8.1.1.	Vaccinations .....	71
4.8.1.2.	Traitements de l'hépatite C et de l'infection par le VIH .....	72
4.8.1.2.1.	Particularités du traitement du VIH .....	73
4.8.1.2.2.	Particularités du traitement de l'hépatite C .....	74
4.8.1.3.	Antalgie .....	75
4.8.2.	Dimensions psychiques et sociales .....	77
4.8.2.1.	Traitement des troubles psychiques et des problèmes sociaux .....	77
4.8.2.2.	TDAH (trouble du déficit de l'attention/d'hyperactivité).....	79
4.9.	Fin du TAO .....	81
4.9.1.	Méthadone .....	82
4.9.2.	MDLP .....	82
4.9.3.	Buprénorphine .....	82
4.9.4.	Diacétylmorphine .....	83
<b>5.</b>	<b>Situations et groupes de patients particuliers .....</b>	<b>84</b>
5.1.	Aspects liés au genre .....	84
5.2.	Contraception .....	84
5.3.	Grossesse .....	85
5.4.	Problèmes néonataux .....	87
5.5.	Troubles du développement de l'enfant .....	88
5.6.	Interculturalité et TAO .....	89
5.7.	Vieillesse des patients dépendants aux opioïdes .....	90
5.8.	Aptitude et capacité à conduire .....	91
5.9.	Aptitude au travail .....	92
5.10.	TAO en milieu institutionnel .....	93
5.10.1.	TAO en traitement résidentiel des dépendances .....	93
5.10.2.	TAO en milieu hospitalier .....	94
5.10.3.	TAO en milieu carcéral .....	95
<b>6.</b>	<b>Agonistes opioïdes et sevrage .....</b>	<b>98</b>

## 1. Introduction

Les présentes *Recommandations médicales relatives au traitement agoniste opioïde (TAO) de la dépendance aux opioïdes* ont été élaborées par la Société suisse de médecine de l'addiction (SSAM) sur mandat de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP). Elles remplacent les recommandations du 5 mars 2013.

Les précédentes recommandations servaient de base officielle pour le remboursement des coûts de traitement par les caisses-maladies et l'harmonisation des directives cantonales. Un manuel à l'intention des généralistes est en outre disponible sur la plateforme [www.praticien-addiction.ch](http://www.praticien-addiction.ch).

Les données scientifiques confirment que le TAO est incontestablement le traitement de première intention de la dépendance aux opioïdes, tel que recommandé par les directives internationales (Organisation mondiale de la santé - OMS, World Federation of Societies of Biological Psychiatry - WFSBP, National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE, etc.).

La dépendance aux opioïdes est aujourd'hui considérée comme une maladie chronique qui s'inscrit dans le temps. Seule une minorité de personnes recouvre une abstinence durable, abstinence pour laquelle on ne dispose d'aucun indicateur fiable, pas plus que pour l'efficacité des traitements à cette fin [1-5]. Le TAO n'est plus considéré comme un cas particulier. C'est un traitement médical ordinaire qui prend en compte l'environnement et les circonstances propres au patient, à l'instar des autres maladies chroniques.

La Suisse compte actuellement 25 000 personnes souffrant d'une dépendance aux opioïdes. En 2018, environ 18 400 d'entre elles suivaient un TAO, dont 1700 par diacétylmorphine. Environ 70 % des 16 700 autres étaient traitées par méthadone, 16,7 % par morphine orale à libération prolongée (MDLP), 9,7 % par buprénorphine et env. 1 % par d'autres opioïdes [6].

Le nombre de nouveaux diagnostics de dépendance (incidence) recule fortement en Suisse, l'« épidémie d'héroïne » de la fin des années 1980 et du début 1990 est donc en décroissance [7]. En dépit de la baisse de l'incidence et d'une prévalence moindre (le nombre de nouveaux diagnostics ne compense pas la diminution due aux décès et à l'abstinence), le nombre des patients suivant un TAO est resté stable ces dernières années. La proportion des personnes en traitement a donc significativement augmenté.

Les recommandations s'appuient, chaque fois qu'il est possible, sur des directives internationales reconnues [1-5], des méta-analyses et, en particulier, les revues Cochrane ([www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)). Chaque chapitre inclut une sélection actualisée des références pertinentes.

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

## Références

1. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009: [www.who.int/substance\\_abuse/publications/opioid\\_dependence\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf)
2. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Moller HJ, Kasper S. The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence. World J Biol Psychiatry. 2011;12:160-87.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. 2007: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta114>

4. National Guidelines for Medication-Assisted Treatment of Opioid Dependence. 2014: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/national-guidelines-for-medication-assisted-treatment-of-opioid-dependence.pdf>
5. Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME, Poulin G, Selby P, Fischer B, Wild TC, Wood E. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ. 2018;190(9):247–257. <https://www.cmaj.ca/content/cmaj/suppl/2018/02/27/190.9.E247.DC1/170958-guide-1-at.pdf>
6. Nationale Substitutionsstatistik: [https://www.substitution.ch/de/nationale\\_substitutionsstatistik.html](https://www.substitution.ch/de/nationale_substitutionsstatistik.html)
7. Nordt C, Landolt K, Stohler R. Estimating incidence trends in regular heroin use in 26 regions of Switzerland using methadone treatment data. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2009;4:14.

## 1.1. Définitions, domaine d'application et limites

Selon nous, il convient d'éviter le terme « substitution », stigmatisant, et de le remplacer par l'expression neutre « traitement agoniste opioïde (TAO) ». On souligne ainsi le fait que, médicalement parlant, traiter la dépendance aux opioïdes revient par essence à traiter une maladie [1].

Dans le contexte de la dépendance aux opioïdes, le traitement agoniste opioïde est la seule démarche thérapeutique qui, d'après les critères de la médecine factuelle (EBM), a démontré des effets positifs à long terme sur l'usage de la substance et sur une partie des effets qui en découlent directement et indirectement (harm reduction/réduction des dommages/risk reduction/réduction des risques). Ainsi, le TAO a un effet préventif sur la transmission des maladies infectieuses favorisées par l'illégalité et les usages qui lui sont liés.

Il ne s'agit pas de renoncer complètement aux approches axées sur l'abstinence, avec ou sans antagonistes opioïdes. Mais à l'heure actuelle, les preuves scientifiques du succès à long terme de ces méthodes font défaut.

En raison de la fréquence élevée des comorbidités primaires et secondaires (troubles psychiques ou maladies somatiques) et des difficultés sociales qui aggravent souvent la dépendance, il est recommandé de compléter le TAO avec des traitements somatiques et psychiatriques et de mettre en place un soutien social. Dans la mesure où ce document traite de recommandations médicales, seuls les aspects médicaux pertinents pour la collaboration interdisciplinaire avec les importants domaines du travail social et socio-éducatif sont considérés ici. Il serait souhaitable d'élaborer des recommandations nationales dans ce domaine.

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

Les présentes recommandations mettent l'accent sur les substances contenues dans les médicaments autorisés pour le TAO par Swissmedic ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)), soit la méthadone, le L-Polamidon, la MDLP, la buprénorphine et la diacétylmorphine. Les alternatives justifiées médicalement en utilisation « off-label » peuvent être prescrites, mais ne sont pas remboursées sans l'aval des caisses-maladies.

## Références

1. Scholten W, Simon O, Maremmani I, Wells C, Kelly JF, Hämmig R, Radbruch L Access to treatment with controlled medicines rationale and recommendations for neutral, precise, and respectful language. Public Health. 2017 Dec;153:147-153. doi: 10.1016/j.puhe.2017.08.021. Epub 2017 Oct 19. Review.

## 1.2. Emploi des recommandations

Les présentes recommandations constituent une base de travail et poursuivent les quatre objectifs suivants :

1. fournir une couverture médicale complète et de qualité aux personnes souffrant de dépendance aux opioïdes, en mettant l'accent sur les médecins de premier recours, qui sont la pierre angulaire en médecine de l'addiction ;
2. développer des directives cantonales pour les TAO ;
3. coordonner les mesures de soutien médical ou non médical destiné aux personnes souffrant de dépendance aux opioïdes (coordination des prestations médicales remboursées par l'assurance maladie et des mesures qui relèvent de l'aide et de l'assurance sociales, implication des proches et, en complément, de tiers) ;
4. garantir un remboursement adéquat par l'assurance maladie de base.

Les recommandations seront actualisées tous les cinq ans au moins (National Guideline Clearinghouse, AWMF). Le manuel destiné aux généralistes contient des outils concrets tels que des listes d'interactions médicamenteuses, des exemples de contrats thérapeutiques, des documents d'information pour les patients, des aides au diagnostic, des informations pour l'utilisation « off-label » et une liste de liens Internet ; il est disponible sur [www.praticien-addiction.ch](http://www.praticien-addiction.ch) [1]. Ce site, basé sur de précédentes recommandations de la SSAM, a été développé par le Forum Suchtmedizin Ostschweiz, FOSUMOS, sur mandat de l'OFSP. Le manuel existe en allemand, en français ([www.praticien-addiction.ch](http://www.praticien-addiction.ch)) et en italien ([www.medico-e-dipendenza.ch](http://www.medico-e-dipendenza.ch)). Il est régulièrement mis à jour.

## Références

1. <https://www.praxis-suchtmedizin.ch/praxis-suchtmedizin/index.php/de/heroin>

### 1.3. Recommandations fondées sur la médecine factuelle

Les présentes recommandations se fondent sur les critères de la médecine factuelle de la classe S2e/k (d'après les directives de la société allemande Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF, [www.awmf.org](http://www.awmf.org)).

L'expression « recommandations médicales » est employée en tant que synonyme de « Guidelines ». Toutefois, il ne s'agit pas de directives juridiquement contraignantes. « Les Guidelines » sont d'ordre général. Il ne s'agit pas de consignes ou d'instructions à suivre dans tous les cas. Il appartient au médecin de décider de suivre une directive particulière dans un cas donné, sur la base des caractéristiques individuelles du patient (éventuelles polymorbidités) et de la complexité de la maladie. Le médecin doit pouvoir justifier d'un traitement différent de celui préconisé par la directive. » [1].

Tout médecin traitant doit veiller à respecter les dispositions cantonales et fédérales, même si ces dernières contredisent souvent les recommandations fondées sur la médecine factuelle.

La majorité des études relatives au traitement de la dépendance aux opioïdes ont été réalisées dans des établissements spécialisés et parfois dans un contexte d'accès limité aux TAO, notamment aux États-Unis. Vu la complexité des problématiques médicales et sociales, il est difficile de réaliser des études débouchant sur de grandes certitudes ; il convient souvent d'effectuer une sélection parmi les études non représentatives des soins de santé primaires. Il faut donc relativiser le transfert de ces connaissances au contexte des médecins généralistes en Suisse. Les auteurs ont essayé, autant que possible, de tirer des conclusions vraisemblables et de prendre en compte les situations quotidiennes des médecins de premiers recours.

Les publications scientifiques ont été classées selon le degré de preuves de I à V, conformément aux directives suisses du Comité central de la FMH [1]. En l'absence de données de recherche scientifique, les auteurs s'appuient sur une expérience de traitement de plus de 40 ans en Suisse et sur le consensus clinique qui en résulte.

#### ***Degré de preuves (adapté de AHCPH 1992 [2])***

**Niveau I** – Le degré de preuves (ou évidence), basé sur des études comparatives randomisées (ou des méta-analyses) est d'une étendue si grande, que le risque de résultats faussement positifs ou faussement négatifs est faible.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- a) Inventaire de la littérature récente sur la méthadone, la buprénorphine, la morphine et les autres opioïdes employés dans les TAO depuis 2012 sur Embase et PubMed ; recherche complémentaire sur quelques thèmes spécifiques.
- b) Constitution d’une base de données avec les nouvelles publications.
- c) Attribution des publications aux chapitres respectifs, selon la structure établie.
- d) Passage en revue des publications et acquisition des versions complètes des articles décisifs.
- e) Révision des recommandations existantes, intégration des nouvelles données.
- f) Choix de la littérature appropriée pour les différents chapitres, en incluant éventuellement des publications antérieures.

### **Références**

1. Eicher E. Guideline für Guidelines. Schweiz Ärztezeitung. 1999;80(10):581-4.
2. Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR Publication. 1992;92-0032:100-107.

## **1.4. Éthique et droits humains internationaux**

Selon l’OMS, « La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d’infirmité. La possession du meilleur état de santé qu’il est capable d’atteindre constitue l’un des droits fondamentaux de tout être humain, quelles que soient sa race, sa religion, ses opinions politiques, sa condition économique ou sociale. » (1946) [6]. Ce droit à la possession du meilleur état de santé a été étayé dans la « Déclaration universelle des droits de l’homme » par le droit au traitement et à l’aide sociale : « Toute personne a droit à un niveau de vie suffisant pour assurer sa santé, son bien-être et ceux de sa famille, notamment pour l’alimentation, l’habillement, le logement, les soins médicaux ainsi que pour les services sociaux nécessaires ; elle a droit à la sécurité en cas de chômage, de maladie, d’invalidité, de veuvage, de vieillesse ou dans les autres cas de perte de ses moyens de subsistance par suite de circonstances indépendantes de sa volonté. » (1948, art.25, al.1) [1]. Les États parties au Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels (ICESR) s’engagent à prendre des mesures pour assurer l’exercice de ce droit aux soins médicaux (1996) [4,5]. Leurs services de santé doivent se caractériser par la disponibilité, l’accessibilité, l’acceptabilité et la qualité « AAAQ » (Availability, Accessibility,

Acceptability, Quality). Les infrastructures de santé et les services de soins doivent être en nombre suffisant et accessibles à tous. L'éthique médicale doit être respectée, et les programmes de santé appropriés sur le plan culturel, ce qui comprend les aspects liés au genre et aux différentes périodes de vie. Les services de santé doivent être de bonne qualité et fiables sur le plan scientifique. Les États sont tenus de ne pas entraver le droit à la santé ni de le violer. Ils doivent s'employer à garantir sa mise en œuvre effective.

Selon le Pacte international relatif aux droits civils et politiques (ICCPR), tout individu a droit à la liberté personnelle et à la sécurité [5]. Nul ne peut faire l'objet d'une détention arbitraire ou être privé de liberté, hormis pour les motifs définis et conformément aux procédures prévues par la loi, et de ce fait être soumis à un sevrage contraint (1966, art. 9 & 10). La Convention de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales (CEDH), prévoit également le respect de la liberté, qui ne peut être restreinte que sur une base légale nationale [3]. Conformément à la résolution de l'assemblée générale des Nations Unies 45/111 des Principes fondamentaux relatifs aux traitements des détenus (1990), ceux-ci ont les mêmes droits d'accès aux services de santé que les personnes en liberté [9]. Selon une décision de la Cour européenne des droits de l'homme, priver un détenu d'agonistes opioïdes est assimilable à la torture (cf. Wenner c. Allemagne) [10].

Dans la classification actuelle des maladies, la dépendance aux substances psychotropes est définie comme un « trouble psychique » (CIM-10 et DSM-V) et comprise comme une maladie avec des troubles bio-psycho-sociaux. Malgré cette conception officielle acceptée sur le plan international, ce trouble n'est pas encore reconnu universellement comme une maladie, mais comme une faiblesse ou une faute d'ordre moral que la « bonne volonté » et des mesures pédagogiques suffisent à corriger, sans qu'il y ait besoin de recourir à une aide médicale. Il convient de rejeter fermement cette vision des choses.

Outre la volonté de faire du bien et de ne pas nuire, l'éthique moderne se concentre sur le respect de l'autonomie des patients et l'équité du partage des ressources. Cette approche s'applique également aux personnes souffrant de dépendance et inclut le « consentement éclairé » au traitement [7]. Ce consentement est basé sur la capacité à comprendre et à décider sur un mode volontaire. En ce sens, le patient est le mandataire de son traitement et celui qu'il va choisir ne doit pas forcément correspondre au premier choix du médecin. Ce qui est déterminant est que ce dernier puisse en assumer éthiquement le choix. La méthadone et la buprénorphine figurent sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS pour les traitements basés sur la substitution, autrement dit les TAO [11].

En dépit des conventions et des dispositions relatives aux droits de l'homme et au droit de la santé, ces droits fondamentaux sont souvent lésés ou non respectés et les personnes souffrant de dépendance sont stigmatisées. La stigmatisation est un processus dynamique qui conduit à la discrimination, à la marginalisation et à l'isolement social. Or, ce processus pathologique contraire aux droits humains freine l'accès aux réseaux de soins médicaux et psychosociaux.

## Recommandations

- Le droit international s'appliquant en Suisse doit être respecté afin de garantir les droits fondamentaux des personnes concernées [BPC].
- Se pencher sur ces droits de manière critique permet de mettre en évidence des lacunes du système de santé et de les combler [BPC].
- Il est particulièrement important que les patients comprennent les informations relatives à la maladie et aux différentes possibilités de traitement, de sorte qu'ils puissent prendre des décisions librement consenties [BPC].

## Références

1. Allgemeine Erklärung der Menschenrechte: [http://www.ohchr.org/EN/UDHR/Documents/UDHR\\_Translations/ger.pdf](http://www.ohchr.org/EN/UDHR/Documents/UDHR_Translations/ger.pdf)
2. Beauchamp TL, Childress JF (2001). Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University Press.
3. SR 0.101 Konvention vom 4. November 1950 zum Schutze der Menschenrechte und Grundfreiheiten: (EMRK): [http://www.admin.ch/ch/d/sr/c0\\_101.html](http://www.admin.ch/ch/d/sr/c0_101.html)
4. SR 0.103.1 Internationaler Pakt vom 16. Dezember 1966 über wirtschaftliche, soziale und kulturelle Rechte: [http://www.admin.ch/ch/d/sr/c0\\_103\\_1.html](http://www.admin.ch/ch/d/sr/c0_103_1.html)
5. SR 0.103.2 Internationaler Pakt vom 16. Dezember 1966 über bürgerliche und politische Rechte: [http://www.admin.ch/ch/d/sr/c0\\_103\\_2.html](http://www.admin.ch/ch/d/sr/c0_103_2.html)
6. SR 0.810.1 Verfassung der Weltgesundheitsorganisation vom 22. Juli 1946: [http://www.admin.ch/ch/d/sr/c0\\_810\\_1.html](http://www.admin.ch/ch/d/sr/c0_810_1.html)
7. SR 0.810.2 Übereinkommen vom 4. April 1997 zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin (Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin): [http://www.admin.ch/ch/d/sr/0\\_810\\_2/index.html](http://www.admin.ch/ch/d/sr/0_810_2/index.html)
8. UN Committee on Economic, Social and Cultural Rights (CESCR), General Comment No. 14: The Right to the Highest Attainable Standard of Health (Art. 12 of the Covenant), 11 August 2000, E/C.12/2000/4: <http://www.unhcr.org/refworld/docid/4538838d0.html>
9. United Nations General Assembly 68th Plenary Meeting 14 December 1990. Basic Principles for the Treatment of Prisoners. A/RES/45/111: <https://www.refworld.org/docid/48abd5740.html>
10. Europäischer Gerichtshof für Menschenrechte, Entscheid [https://hudoc.echr.coe.int/eng#{"languageisocode": "GER"}, "appno": "62303/13", "itemid": "001-171711"}](https://hudoc.echr.coe.int/eng#{)
11. WHO Model List of Essential Medicines 17th list (March 2011): [http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf)

## 2. Notions fondamentales des traitements agonistes opioïdes

### 2.1. Portée du TAO

Le TAO contribue à la compensation et à la stabilisation d'une dépendance. Il vise en particulier à réduire la mortalité, à améliorer la santé, à diminuer les risques d'apparition de maladies supplémentaires, et à renforcer les compétences sociales, l'intégration et la qualité de vie. Par rapport à l'objectif d'abstinence des opioïdes, le TAO n'est pas à proprement parler curatif, même si le traitement des comorbidités somatiques et psychiques peut toutefois l'être.

Le TAO doit donc être adapté de manière à correspondre aux particularités physiques, psychiques et sociales du patient ainsi qu'à ses limites, permettant un suivi rassurant et optimal à long terme. La question de l'abstinence doit être intégrée au traitement.

Les agonistes opioïdes ont des effets indésirables qui parfois ne se manifestent que lors d'un traitement prolongé (cf. ch. 4.6), il importe d'en tenir compte. A l'heure actuelle, les avantages d'un TAO l'emportent toutefois clairement.

### 2.2. Efficacité et critères de qualité

Souvent, l'efficacité du TAO ne relève pas uniquement des mesures thérapeutiques.

Les effets suivants sont sans conteste liés au TAO :

- Réduction de la mortalité ; il semble que la buprénorphine présente un risque moindre par rapport à la méthadone durant les quatre premières semaines de traitement [1,2].
- Amélioration de la qualité de vie [4,5,23,24].
- Maintien en traitement (taux de rétention et d'abandon) supérieur en comparaison à d'autres approches (fondées sur l'abstinence, non médicamenteuses) [7-10].  
La méthadone, la MDLP et la buprénorphine présentent des effets comparables pour autant que cette dernière soit suffisamment dosée [7,11].  
Le taux de rétention et l'impact sur la santé de la diacétylmorphine sont supérieurs à ceux de la méthadone, mais il peut s'agir d'un effet de sélection [12,13].
- Baisse de l'usage illicite d'opioïdes et de cocaïne [11-14].
- Baisse de la morbidité (par exemple, baisse de l'incidence du VIH, traitement de l'infection par le VHC), principalement en raison de la réduction de l'usage illicite d'opioïdes et de cocaïne et de ses risques et des possibilités de traitement supplémentaires du TAO [14,15] (cf. IV 8).
- Baisse du taux de criminalité [16].
- Économie dépassant de plusieurs fois les coûts du traitement (frais judiciaires ou liés à la privation de liberté, coûts sanitaires et sociaux) [17-20]. La méthadone et la buprénorphine présentent un effet comparable, la diacétylmorphine semble plus rentable en termes de coûts/efficacité [21].
- Bénéfices sur le déroulement de la grossesse et le développement du fœtus (cf. ch. 5.3 Grossesse).

Les données relatives à l'efficacité des TAO permettent de conclure que, dans une perspective clinique et de santé publique, ces traitements doivent être décentralisés, généralisés et facilement accessibles. La baisse de mortalité à elle seule justifie une telle affirmation.

### 2.3. Caractéristiques du traitement

Le succès d'un TAO repose sur une interaction complexe entre approche thérapeutique (choix/effet de l'agoniste opioïde, dosage, timing, règlement de remise, fréquence des consultations, etc.) adaptée aux patients (âge, situation sociale, gravité du trouble, etc.) et caractéristiques de l'offre (accessibilité, objectifs du traitement, engagement et expérience des soignants, etc.). Il est difficile de généraliser, l'important étant d'adapter le traitement aux besoins de chaque patient [22-27].

Les données disponibles indiquent que les généralistes obtiennent d'aussi bons résultats que les centres spécialisés ; néanmoins, la variation éventuelle des caractéristiques des patients n'est pas prise en compte [28,29].

Dispenser une formation continue adéquate aux médecins prescripteurs renforce significativement l'efficacité du traitement à moindre coût [30].

#### Recommandations

- Les TAO par méthadone, MDLP, buprénorphine et diacétylmorphine peuvent être recommandés comme un traitement de première intention efficace et efficient pour la dépendance aux opioïdes [A].
- L'accès au TAO doit être rapide et généralisé [BPC].
- En principe, le TAO est un traitement de longue durée, il ne doit pas être limité dans le temps [A].
- Tous les partenaires du « système de soutien somato-psycho-social » doivent se coordonner : médecins praticiens, pharmaciens, spécialistes en médecine de l'addiction, spécialistes en médecine somatique, centres de consultation en addictologie, services sociaux, instances judiciaires, programmes d'occupation et d'intégration professionnelle, proches et employeurs [BPC].

#### Références

1. Ma J, Bao YP, Wang RJ, Su MF, Liu MX, Li JQ, Degenhardt L, Farrell M, Blow FC, Ilgen M, Shi J, Lu L. Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2019;12:1868-1883.
2. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2017;26:357.
3. Soyka M, Strehle J, Rehm J, Bühringer G, Wittchen HU. Six-Year Outcome of Opioid Maintenance Treatment in Heroin-Dependent Patients: Results from a Naturalistic Study in a Nationally Representative Sample. *Eur Addict Res* 2017;23:97-105.
4. Martin Bråbäck M, Brådvik L, Troberg K, Isendahl P, Nilsson S, Håkansson A. Health Related Quality of Life in Individuals Transferred from a Needle Exchange Program and Starting Opioid Agonist Treatment. *J Addict*. 2018;2018:3025683.
5. Nosyk B, Bray JW, Wittenberg E, Aden B, Eggman AA, Weiss RD, Potter J, Ang A, Hser YI, Ling W, Schackman BR. Short term health-related quality of life improvement during opioid agonist treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2015;157:121-8.
6. Nosyk B, Li L, Evans E, Urada D, Huang D, Wood E, Rawson R, Hser YI. Utilization and outcomes of detoxification and maintenance treatment for opioid dependence in publicly-funded facilities in California, USA: 1991-2012. *Drug Alcohol Depend*. 2014;143:149-57.
7. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2)CD002207.
8. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD002209.

9. Teesson M, Mills K, Ross J, Darke S, Williamson A, Havard A. The impact of treatment on 3 years' outcome for heroin dependence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Addiction*. 2008;103(1):80-8.
10. Hadland SE, Bagley SM, Rodean J, Silverstein M, Levy S, Larochelle MR, Samet JH, Zima BT. Receipt of Timely Addiction Treatment and Association of Early Medication Treatment With Retention in Care Among Youths With Opioid Use Disorder. *JAMA Pediatr*. 2018;172(11):1029-1037.
11. Klimas J, Gorfinkel L, Giacomuzzi SM, Ruckes C, Socías ME, Fairbairn N, Wood E. Slow release oral morphine versus methadone for the treatment of opioid use disorder. *BMJ Open*. 2019;9:e025799.
12. Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Lauzon P, Guh D, Anis A, Schechter MT. Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *N Engl J Med* 2009;361:777-86.
13. Karow A, Reimer J, Schäfer I, Krausz M, Haasen C, Verthein U. Quality of life under maintenance treatment with heroin versus methadone in patients with opioid dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2010;112(3):209-15.
14. Low AJ, Mburu G, Welton NJ, May MT, Davies CF, French C, Turner KM, Looker KL, Christensen H, McLean S, Rhodes T, Platt L, Hickman M, Guise A, Vickerman P. Impact of Opioid Substitution Therapy on Antiretroviral Therapy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63:1094-1104.
15. Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan, French C, Jordan A, Degenhardt L, Hope V, Hutchinson S, Maher L, Palmateer N, Taylor A, Bruneau J, Hickman M. Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis. *Addiction*. 2018;113:545-563.
16. Gisev N, Bharat C, Larney S, Dobbins T, Weatherburn D, Hickman M, Farrell M, Degenhardt L. The effect of entry and retention in opioid agonist treatment on contact with the criminal justice system among opioid-dependent people: a retrospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2019;4:334-342.
17. Murphy SM, Polsky D. Economic Evaluations of Opioid Use Disorder Interventions: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2016; 34(9): 863-887.
18. Krebs E, Enns B, Evans E, Urada D, Anglin MD, Rawson RA, Hser YI, Nosyk B. Cost-Effectiveness of Publicly Funded Treatment of Opioid Use Disorder in California. *Ann Intern Med*. 2018;168(1):10-19.
19. Krebs E, Urada D, Evans E, Huang D, Hser YI, Nosyk B. The costs of crime during and after publicly-funded treatment for opioid use disorders: a population-level study for the state of California. *Addiction*. 2017;112(5):838-851.
20. Kenworthy J, Yi Y, Wright A, Brown J, Maria Madrigal A, Dunlop WCN. Use of opioid substitution therapies in the treatment of opioid use disorder: results of a UK cost-effectiveness modelling study. *J Med Econ*. 2017;20(7):740-748.
21. Nosyk B, Guh DP, Bansback NJ, Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Meikleham E, Schechter MT, Anis AH. Cost-effectiveness of diacetylmorphine versus methadone for chronic opioid dependence refractory to treatment. *CMAJ*. 2012;184:E317-28.
22. Kourounis G, Richards BD, Kyprianou E, Symeonidou E, Malliori MM, Samartzis L. Opioid substitution therapy: Lowering the treatment thresholds. *Drug Alcohol Depend*. 2016;161:1-8.
23. De Maeyer J, Vanderplasschen W, Lammertyn J, van Nieuwenhuizen C, Sabbe B, Broekaert E. Current quality of life and its determinants among opiate-dependent individuals five years after starting methadone treatment. *Qual Life Res*. 2011; 20(1): 139-150.
24. Mitchell SG, Gryczynski J, Schwartz RP, Myers P, O'Grady KE, Olsen YK, Jaffe JH. Changes in Quality of Life following Buprenorphine Treatment: Relationship with Treatment Retention and Illicit Opioid Use. *J Psychoactive Drugs*. 2015; 47(2):149-157.
25. Vanderplasschen W, Rapp RC, De Maeyer J, Van Den Noortgate W. A Meta-Analysis of the Efficacy of Case Management for Substance Use Disorders: A Recovery Perspective. *Front Psychiatry*. 2019;10:186.
26. Glanz JM, Binswanger IA, Shetterly SM, Narwaney KJ, Xu S. Association Between Opioid Dose Variability and Opioid Overdose Among Adults Prescribed Long-term Opioid Therapy. *JAMA Netw Open*. 2019;2(4):192613.
27. Saule R, Vecchi S, Gowing L. Supervised dosing with a long-acting opioid medication in the management of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD011983.
28. Bhatraju EP, Grossman E, Tofighi B, McNeely J, DiRocco D, Flannery M, Garment A, Goldfeld K, Gourevitch MN, Lee JD. Public sector low threshold office-based buprenorphine treatment: outcomes at year 7. *Addict Sci Clin Pract*. 2017;12(1):7.
29. Bell J, Burrell T, Indig D, Gilmour S. Cycling in and out of treatment: participation in methadone treatment in NSW, 1990-2002. *Drug Alcohol Depend*. 2006;81(1):55-61.
30. Ayu AP, Schellekens AFA, Iskandar S, Pinxten L, De Jong CAJ. Effectiveness and Organization of Addiction Medicine Training Across the Globe. *Eur Addict Res* 2015;21:223-239.

## 2.4. Cadre légal des TAO

### **Généralités**

La loi fédérale sur les stupéfiants et les substances psychotropes (LStup) [1] règle les dispositions générales concernant la mise à disposition des stupéfiants. De plus, elle soumet à autorisation cantonale les traitements au moyen de stupéfiants destinés aux personnes dépendantes (art. 3e, al. 1, LStup). La loi s'applique également aux psychotropes (benzodiazépines, stimulants, par exemple), sauf en cas de disposition exceptionnelle. Les benzodiazépines ou stimulants prescrits dans le cadre d'un traitement de l'addiction sont par conséquent aussi soumis à autorisation cantonale.

Il existe trois modèles d'autorisations cantonales pour les TAO :

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

L'annexe 1, chapitre 8, de l'ordonnance sur les prestations de l'assurance de soins (OPAS) prévoit explicitement que le « traitement de substitution en cas de dépendance aux opiacés » est une prestation obligatoire de l'assurance des soins. Les conditions et les prestations du médecin et du pharmacien y sont énumérées [4].

### **Prescriptions**

Les agonistes opioïdes sont prescrits sur une ordonnance de stupéfiants valable un mois. La prescription peut être prolongée pour une durée maximale de trois mois, un usage courant dans le cadre du TAO. Dans ce cas, la durée précise du traitement doit figurer sur l'ordonnance.

Les médecins ne peuvent prescrire des agonistes opioïdes que pour les patients qu'ils ont eux-mêmes examinés (art. 44 à 47 OCStup) [2].

### **Traitements**

L'art. 6 de l'ordonnance relative à l'addiction aux stupéfiants (OASup) [3] liste les buts de la thérapie destinée aux personnes souffrant d'un trouble de l'addiction. Il s'agit de créer un lien thérapeutique, d'améliorer leur santé, notamment en réduisant les complications psychiques, physiques et sociales liées à l'usage des substances psychoactives, de les faire évoluer vers une consommation à faible risque, de les conduire vers une réinsertion sociale et professionnelle et de les amener finalement à l'abstinence (par rapport à la consommation non autorisée des substances soumises à contrôle).

L'art. 8 OASup liste les buts du traitement avec prescription de stupéfiants (TAO). Il s'agit d'éloigner la personne traitée du milieu de la drogue, de prévenir la criminalité liée à l'approvisionnement en drogue, de faire évoluer la personne traitée vers une consommation de substances à faible risque, de l'amener à réduire les « médicaments de substitution » puis à s'en abstenir. Cet article précise également que le traitement doit être conduit par des personnes qualifiées, notamment des médecins, des pharmaciens, des infirmiers, des travailleurs sociaux et des psychologues. Ce traitement peut être résidentiel ou ambulatoire.

L'art. 9 OASTup liste les indications nécessaires pour obtenir l'autorisation cantonale, soit uniquement l'identité du médecin traitant et du patient, ainsi que l'adresse de la remise des agonistes opioïdes. L'article ne prévoit pas la transmission d'autres informations personnelles aux autorités (anamnèse de l'usage, situation sociale, procédures pénales, etc.).

### **Remise des agonistes opioïdes**

Le service cantonal de contrôle des produits thérapeutiques règle les possibilités de remise des agonistes opioïdes. La remise se fait généralement dans les pharmacies, les services spécialisés, les hôpitaux et les cabinets médicaux. Toutefois, la remise dans les cabinets médicaux est possible seulement dans les cantons prévoyant la dispensation directe des médicaments par les médecins.

Dans tous les cas, les agonistes opioïdes doivent être étiquetés correctement (art. 55 OCStup) [2].

### **Cas particuliers**

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

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

### **Recommandations**

- Les conditions cadres prévues dans le droit fédéral, ainsi que les dispositions cantonales, extrêmement variables (lois cantonales, ordonnances, arrêtés de l'exécutif), sont prises en compte dans la conduite d'un TAO [BPC].
- Le médecin traitant s'informe des conditions cadres relatives aux TAO afin d'éviter toute poursuite judiciaire [BPC].
- Il est recommandé aux médecins traitants de se former aux TAO et de s'appuyer sur un réseau interdisciplinaire pour leur conduite (prestation de services de consultation ou de centres spécialisés) [BPC].

### **Références**

1. SR 812.121 Loi fédérale sur les stupéfiants et les substances psychotropes du 3 octobre 1951 (Loi sur les stupéfiants, LStup) [http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812\\_121.html](http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812_121.html)
2. SR 812.121.1 Ordonnance sur le contrôle des stupéfiants du 25 mai 2011 (OCStup) [http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812\\_121\\_1.html](http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812_121_1.html)
3. SR 812.121.6 Ordonnance relative à l'addiction aux stupéfiants et aux autres troubles liés à l'addiction du 25 mai 2011 (OASTup) [http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812\\_121\\_6.html](http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812_121_6.html)
4. SR 832.112.31 Ordonnance du DFI sur les prestations dans l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie (Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins OPAS), Annexe 1 [http://www.admin.ch/ch/d/sr/832\\_112\\_31/app1.html](http://www.admin.ch/ch/d/sr/832_112_31/app1.html)

### 3. Prescription d'agonistes opioïdes pour le traitement de la dépendance

Tout agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  (ROM) tel que la diacétylmorphine, substance présente dans l'héroïne illicite, peut être employé dans le cadre d'un TAO. Seuls quelques-uns des nombreux agonistes ROM connus sont des médicaments autorisés, et peu de ces préparations sont actuellement utilisées dans le cadre des TAO.

#### 3.1. Prescription d'agonistes autorisés

##### 3.1.1. Méthadone

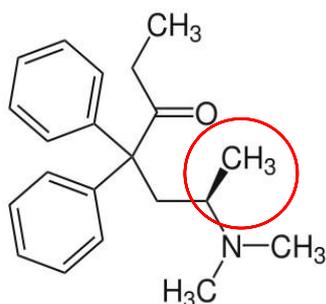
###### *Notions fondamentales*

La méthadone, de faible poids moléculaire, basique et lipophile, est un agoniste pur des récepteurs membranaires opioïdes  $\mu$  couplés à la protéine G (ROM), ainsi qu'un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA. La réponse à la méthadone dépend d'un grand nombre de facteurs prédéterminés génétiquement et peut être très variable d'un individu à l'autre. Parmi les facteurs pertinents, citons l'absorption, le volume de distribution, le métabolisme (dépendant des iso-enzymes du cytochrome P450 et des glycoprotéines responsables du transport) et le transfert des signaux, qui dépend des récepteurs à dopamine<sup>2</sup>, de la fabrication de l'hétéromère du récepteur, et du  $\beta$ -Arrestin2 (désensibilisation, internalisation, recyclage et dégradation du récepteur) [1-5]. Les agonistes des ROM du système nerveux central ont longtemps été considérés comme les seuls responsables de l'euphorie et de la dépendance. Toutefois, cette simplification est exagérée au vu des connaissances actuelles.

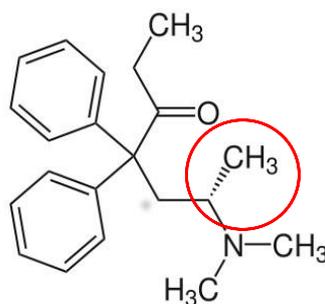
La méthadone par voie orale présente une biodisponibilité relativement élevée (environ 80 %). En raison de son haut volume de distribution, seuls 2 % restent dans l'espace plasmatique et 90 % sont liés aux protéines (principalement à l'orosomucoïde ou alpha-1-glycoprotéine acide). Seule la fraction libre de la méthadone est responsable de son effet [1]. Le pic plasmatique et les effets maximaux surviennent environ trois heures après l'absorption orale [6]. La demi-vie plasmatique est de 25 heures (13 à 47h). La méthadone s'accumule lors de la prise quotidienne et la phase de stabilisation est atteinte après une semaine environ (demi-vies).

La méthadone est chirale et se présente habituellement sous forme de racémate (rapport 1:1) de deux molécules en miroir (énantiomères).

###### **L-Polamidon®**



Lévométhadone ou L-méthadone  
ou (R)-méthadone

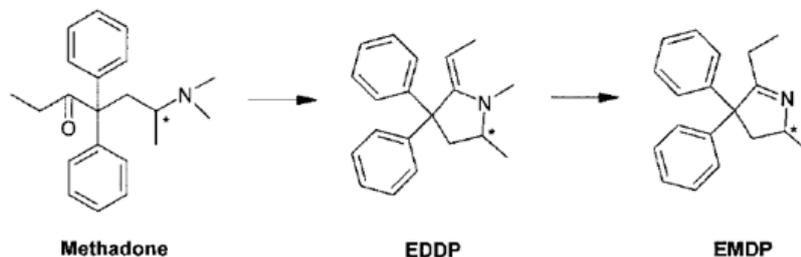


Dextrométhadone ou D-méthadone ou  
(S)-méthadone

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

Le métabolisme de la méthadone survient principalement dans le foie, mais le CYP19A1 (= aromatasase) extra hépatique intervient également [7]. Les métabolites inactifs et la méthadone non transformée sont majoritairement excrétés par voie rénale et biliaire. Le métabolisme est soumis à un grand polymorphisme génétique, qui lui-même varie en fonction de l'origine ethnique. Le CYP450 3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la méthadone [8]. Le CYP2B6 a une importance particulière en raison de sa sélectivité stéréospécifique. Les métaboliseurs lents de cette enzyme métabolisent plus lentement la (S)-méthadone qui bloque les canaux ioniques du potassium hERG plus fortement que la (R)-méthadone, avec pour conséquence un allongement de l'intervalle QTc et une augmentation des risques de complications cardiaques [9]. La plupart des patients ont un métabolisme rapide présentant un taux de dégradation normal. Chez les patients qui ont un métabolisme très rapide, le taux plasmatique d'une dose usuelle de méthadone diminue en l'espace de quelques heures pour atteindre un niveau inférieur à celui nécessaire pour le TAO.

### Métabolisme de la (R,S)-méthadone



#### Enzyme :

Principalement **CYP2B6** & **CYP3A4**, également CYP2C19, CYP2D6, CYP2C8

#### Stéréosélectivité

- CYP2B6 : S > R
- CYP2D6 : S > R
- CYP2C19 : R > S

#### Excrétion rénale

- Méthadone non transformée : jusqu'à 33 %
- EDDP : jusqu'à 43 %
- EMDP : 5 % - 10 %

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

Les effets indésirables de la méthadone correspondent à ceux des autres opioïdes. Les plus importants sur le plan clinique sont la dépression respiratoire, le ralentissement de la motilité gastro-intestinale, avec comme conséquences une constipation et des nausées chroniques, l'hypersudation et rarement, mais dangereux, le trouble de la conduction cardiaque (allongement de l'intervalle QTc, Torsade de Pointes).

L'expérience clinique a montré que les symptômes de sevrage après un traitement prolongé de méthadone n'étaient pas plus marqués que lors d'un traitement par diacétylmorphine. En revanche, les sevrages de l'héroïne illicite semblent plus légers, dans la mesure où la quantité absorbée avant le sevrage est en général inférieure [10]. Les symptômes du sevrage de méthadone atteignent leur pic le troisième jour suivant l'arrêt et durent en général quelques jours de plus.

En cas de traitement prolongé, des troubles endocriniens peuvent apparaître (entre autres : gynécomastie, aménorrhée, galactorrhée, impuissance, ostéoporose, anhédonie et dysphorie) [11]. Des troubles cognitifs et psychomoteurs ont été décrits. L'hyperalgie est relativement fréquente [12]. Des modifications morphologiques et fonctionnelles du cerveau ont été rapportées [13], mais leur importance clinique reste à définir.

## Recommandations

- Les contre-indications absolues au traitement de méthadone sont les réactions allergiques à la substance active ou aux composants de la préparation. La vigilance est de mise en cas d'hypertension intracrânienne, d'insuffisance respiratoire chronique sévère, de troubles respiratoires fonctionnels ou de l'échange gazeux, d'abdomen aigu, d'insuffisance hépatique et rénale, d'hyperthyroïdie, de porphyrie hépatique aiguë, d'atteinte des voies biliaires, de pancréatite, de maladies obstructives et inflammatoires des intestins (recto colite ulcéro hémorragique par exemple), de névralgie, de migraine, d'hypotension hypovolémique, d'hypertrophie de la prostate avec rétention urinaire et de prise simultanée d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (augmentation de l'effet ; le danger avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase agréés en Suisse est toutefois faible, à l'exception de la rasagiline, un inhibiteur utilisé pour le traitement antiparkinsonien) [BPC].
- En cas d'insuffisance hépatique aiguë, notamment avec production réduite de protéine du sang, la méthadone agit plus rapidement et sa durée d'action est plus courte [BPC].
- L'interruption du TAO présente un risque de reprise de l'usage d'opioïdes illicites et de décompensation qui doit cliniquement être mis en balance avec les risques liés aux TAO. La notion de contre-indication absolue doit donc être relativisée. Un arrêt soudain doit absolument être évité [BPC].
- La comorbidité psychiatrique ne constitue pas une contre-indication [A].
- Lors de prise simultanée de médicaments également métabolisés par le cytochrome P450, l'adaptation du dosage de la méthadone se fait cliniquement. Il est recommandé de consulter un tableau actualisé des interactions avant de prescrire des médicaments supplémentaires. Le risque de sous-dosage ou de surdosage est particulièrement élevé au début et à l'arrêt de la comédication, surtout lorsque les changements ont lieu en dehors de la consultation médicale (à l'initiative du patient). Une adaptation préventive de la dose n'est pas recommandée en raison des importantes variations individuelles du métabolisme [B].

## Références

1. Vendramin A, Sciacitano AM. Pharmacology and Neurochemistry of Methadone. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2009;11:11-28.
2. Oneda B, Crettol S, Bochud M, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Monnat M, Preisig M, Eap CB.  $\beta$ -Arrestin2 influences the response to methadone in opioid-dependent patients *Pharmacogenomics J.* 2011;11:258-66.
3. Crettol S, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Gothuey I, Monnat M, Déglon JJ, Preisig M, Eap CB. Association of dopamine and opioid receptor genetic polymorphisms with response to methadone maintenance treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:1722-7.
4. Milan-Lobo L, Whistler JL. Heteromerization of the  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid receptors produces ligand-biased antagonism and alters  $\mu$ -receptor trafficking. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;337:868-75.

5. Chalabianloo F, Westin AA, Skogvoll E, Bramness JG, Spigset O. Methadone serum concentrations and influencing factors: A naturalistic observational study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 May 28. doi: 10.1007/s00213-019-05277-1
6. Savvas SM, Somogyi AA, White JM. The effect of methadone on emotional reactivity. *Addiction*. 2012;107:388-92.
7. Lu WJ, Bies R, Kamden LK, Desta Z, Flockhart DA. Methadone: a substrate and mechanism-based inhibitor of CYP19 (aromatase). *Drug Metab Dispos*. 2010;38:1308-13.
8. Shiran MR, Lennard MS, Iqbal MZ, Lagundoye O, Seivewright N, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Contribution of the activities of CYP3A, CYP2D6, CYP1A2 and other potential covariates to the disposition of methadone in patients undergoing methadone maintenance treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67:29-37.
9. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:719-28.
10. Gossop M, Strang J. A comparison of the withdrawal responses of heroin and methadone addicts during detoxification. *Br J Psychiatry*. 1991; 158:697-9.
11. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain*. 2009;25:170-5.
12. Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W. Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy. *J Pain*. 2012;13:401-9.
13. Upadhyay J, Maleki N, Potter J, Elman I, Rudrauf D, Knudsen J, Wallin D, Pendse G, McDonald L, Griffin M, Anderson J, Nutile L, Renshaw P, Weiss R, Becerra L, Borsook D. Alterations in brain structure and functional connectivity in prescription opioid-dependent patients. *Brain*. 2010;133:2098-114.

### **Site Internet**

- Interactions : <http://mediQ.ch>

#### **3.1.1.1. Lévométhadone - (R)-méthadone**

En Suisse, on utilise encore habituellement le racémate ((R,S)-méthadone), alors que l'effet recherché pour le TAO est essentiellement dû à la forme (R)-méthadone. Les doses indiquées dans les présentes recommandations correspondent au racémate, à moins que le L-Polamidon®, ou (R)-méthadone, ne soit explicitement cité. Conformément à ce qui précède, et aux expériences cliniques, le dosage de la (R)-méthadone (= lévométhadone) correspond à la moitié de la (R,S)-méthadone (1 mg (R)-méthadone ≈ 2 mg (R,S)-méthadone).

Bien que la lévométhadone ne se distingue pas fondamentalement du racémate, les effets indésirables potentiels et le risque d'interactions sont moindres. En effet, le racémate charge inutilement l'organisme en (S)-méthadone qui, selon l'état actuel des connaissances, ne joue aucun rôle dans un TAO. Une vaste étude ouverte montre une réduction des symptômes de sevrage, du manque et des traces d'opioïdes dans les prélèvements d'urine ainsi qu'une amélioration de l'adhérence au traitement après le passage du racémate à la lévométhadone [2]. La principale différence entre les deux substances semble être le profil de risque cardiaque (allongement de l'intervalle QTc), plus faible pour la lévométhadone [1,3,4]. Cette dernière est plus onéreuse que le racémate du fait de la séparation des énantiomères. À l'heure actuelle, la lévométhadone est disponible en Suisse uniquement sous forme liquide.

## Recommandations

- En présence d'un risque accru de troubles du rythme cardiaque dû à l'allongement de l'intervalle QTc, il faut envisager de remplacer le racémate par la lévométhadone [A].
- En cas de dosage élevé de méthadone, qui surcharge l'organisme, il peut être indiqué d'utiliser plutôt la lévométhadone [B].
- Lorsque le traitement par racémate s'accompagne d'effets indésirables importants, il est possible de changer pour la lévométhadone [B].

## Références

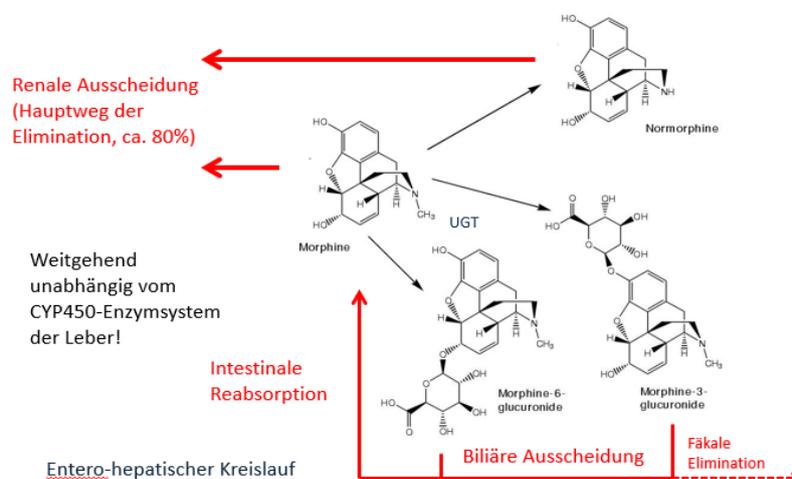
1. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:719-28.
2. Soyka M, Zingg C. Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: clinical results from an open study. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10:217-24.
3. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller HJ, Kasper S. WFSBP Task Force on Treatment, Guidelines for Substance Use Disorders: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12:160-87.
4. Ansermot N, Albayrak O, Schläpfer J, Crettol S, Croquette-Krokar M, Bourquin M, Déglon JJ, Faouzi M, Scherbaum N, Eap CB. Substitution of (R,S)-Methadone by (R)-Methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med.* 2010;170:529-36.

### 3.1.2. Morphine orale à libération prolongée (MDLP)

#### Notions fondamentales

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

#### Métabolisme de la morphine



#### Légendes (de gauche à droite, de haut en bas)

Excrétion rénale (principale voie de l'élimination, env. 80 %)

Normorphine

En grande partie indépendant du système enzymatique CYP450 du foie

Morphine UGT

Réabsorption intestinale

Morphine-6-glucuronide Morphine-3-glucuronide

Système circulatoire entero-hépatique

Excrétion biliaire élimination par voie fécale

Des études comparatives démontrent une efficacité comparable à celle de la méthadone ainsi qu'une meilleure satisfaction des patients pour la MDLP. Les patients se sentent mieux, et la MDLP réduit significativement l'importante sudation constatée avec la méthadone [3-8].

## Recommandations

- Mêmes contre-indications que pour la méthadone.
- La MDLP est une autre option de première intention pour le TAO. Il faut toutefois rester vigilant en cas d'insuffisance hépatique aiguë. Les atteintes hépatiques n'ont aucune influence sur les TAO par ROM ; de plus, la MDLP n'induit pas d'allongement de l'intervalle QTc [B].
- En cas d'allongement de l'intervalle QTc avec la méthadone, on peut envisager de changer pour la morphine [B].
- Il existe une formule de conversion pour passer du traitement de méthadone vers celui de MDLP. Quand le métabolisme de la méthadone est normal (métaboliseurs rapides), le facteur de conversion pour une dose équivalente de MDLP se situe entre 6-8. Quand le métabolisme de méthadone est ultra rapide, le facteur de conversion est nettement inférieur [BPC].

## Références

1. Borg L, Kravets I, Kreek MJ. The pharmacology of long-acting as contrasted with short-acting opioids. In: Ries Principles 2009: p 117-131.
2. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician. 2008;11(2 Suppl):S133-53.
3. Kastelic A, Dubajic G, Strbad E. Slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid addicts intolerant to methadone or with inadequate withdrawal suppression. Addiction. 2008;103:1837-46.
4. Beck T, Haasen C, Verthein U, Walcher S, Schuler C, Backmund M, Ruckes C, Reimer J. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. Addiction. 2014 Apr;109(4):617-26.
5. Falcato L, Beck T, Reimer J, Verthein U. Self-reported cravings for heroin and cocaine during maintenance treatment with slow-release oral morphine compared with methadone: a randomized, crossover clinical trial. J Clin Psychopharmacol. 2015 Apr;35(2):150-7.
6. Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, Weber B, Lebentrau K, Berthel T, Babic-Hohnjec L, Vollmert C, Höpner D, Gholami N, Verthein U, Haasen C, Reimer J, Ruckes C. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. J Subst Abuse Treat. 2014 Oct;47(4):275-81.
7. Verthein U, Beck T, Haasen C, Reimer J. Mental symptoms and drug use in maintenance treatment with slow-release oral morphine compared to methadone: results of a randomized crossover study. Eur Addict Res. 2015;21:97-104.
8. Klimas J, Gorfinkel L, Giacomuzzi SM, Ruckes C, Socias ME, Fairbairn N, Wood E. Slow release oral morphine versus methadone for the treatment of opioid use disorder. BMJ Open. 2019 Apr 2;9(4):e025799. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025799.

### 3.1.3. Buprénorphine

#### *Notions fondamentales*

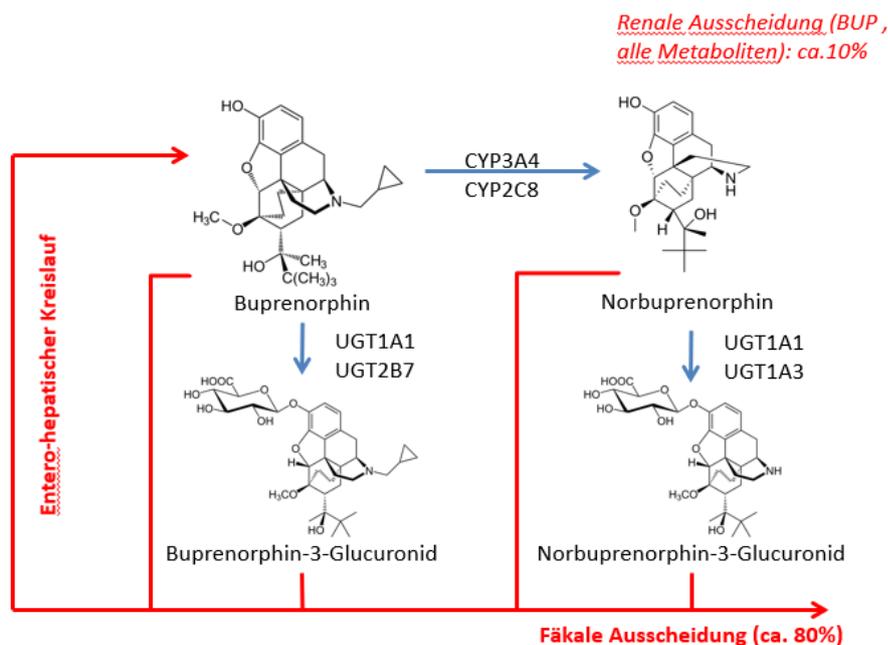
La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes  $\mu$  (ROM) et un antagoniste des récepteurs opioïdes  $\kappa$  (ROK). Ses effets sur les ROM (euphorie par exemple) sont donc plus faibles que ceux occasionnés par des agonistes purs (morphine, méthadone, par exemple). L'importance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

La buprénorphine possède également un effet agoniste partiel faible sur les récepteurs opioïdes du peptide nociceptine/orphanine FQ (RNOP anciennement appelés récepteur opioïde Like 1 - ORL1). Des expériences chez les primates ont montré que l'agonisme simultané des RNOP et des ROM pouvait augmenter l'effet analgésique sans accentuer la dépression respiratoire [2]. On suppose que cette interaction RNOP/ROM exerce également un effet modérateur sur l'usage problématique d'autres substances psychotropes [3,4].

En raison d'un important métabolisme de premier passage dans le foie, la buprénorphine est inefficace lorsqu'elle est avalée. L'administration sublinguale permet de contourner l'effet first-pass et de maintenir un faible dosage.

La buprénorphine est transformée en métabolites actifs dans le foie : la norbuprénorphine, la buprénorphine-3-glucuronide et la norbuprénorphine-3-glucuronide [5]. La buprénorphine et la norbuprénorphine sont majoritairement éliminées par les selles (jusqu'à 80 %), après la glucuroconjugaison et l'excrétion biliaire selon le circuit entéro-hépatique. Le reste est éliminé par voie urinaire.

### Métabolisme de la buprénorphine



Légendes FR (cf terminologie des illustrations précédentes)

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

L'arrêt d'un traitement prolongé entraîne un sevrage modéré ou faible [6].

L'affinité de la buprénorphine sur les ROM dépasse celle de l'héroïne et de la méthadone ; la buprénorphine bloque ainsi l'effet d'opioïdes additionnels. Des opioïdes pris dans un délai récent sont déplacés par la buprénorphine, ce qui peut entraîner un symptôme de sevrage. La buprénorphine à haut dosage peut diminuer le craving de cocaïne (possible effet de la nociceptine).

La courbe dose-réponse de la buprénorphine est plate et des dosages supérieurs à 32 mg/jour n'ont pas d'effet dépresseur sur la respiration, ce qui est décrit comme l'effet plafond (*ceiling-effect*) [7]. La buprénorphine présente donc une marge de sécurité thérapeutique plus avantageuse (faible risque d'intoxication) que les agonistes purs des ROM. L'induction rapide est donc appropriée, elle a fait ses preuves sur le plan clinique.

Dans les essais cliniques non randomisés, les fonctions psychomotrices et cognitives étaient moins affectées sous buprénorphine que sous méthadone. Cette différence n'a pas été démontrée dans les études randomisées [8]. La buprénorphine semble avoir moins d'effet sur les fonctions sexuelles que la méthadone : l'hypogonadisme et les troubles érectiles sont moins fréquents chez les hommes avec un traitement de buprénorphine [9,10].

La buprénorphine présente un profil favorable en termes d'interactions médicamenteuses. Bien qu'elle soit métabolisée plusieurs fois par le CYP450 3A4, d'autres enzymes contribuent également à sa destruction (CYP 2C8), rendant ainsi son métabolisme relativement insensible au blocage de la dégradation enzymatique. La buprénorphine est elle-même un inhibiteur du CYP 3A4 et 2D6, mais les concentrations plasmatiques thérapeutiques sont trop faibles pour exercer un effet significatif.

Combinée à d'autres médicaments sédatifs, en particulier les benzodiazépines et l'alcool, la buprénorphine présente un risque de dépression respiratoire. Le risque est accentué lors de prise intraveineuse de buprénorphine (pic plasmatique rapidement atteint). L'usage régulier de cocaïne peut diminuer la concentration de buprénorphine [11]. La buprénorphine coûte plus cher que la méthadone.

La préparation combinée de buprénorphine/naloxone, autorisée en Suisse en sus de la buprénorphine pure, vise à réduire l'usage intraveineux de la buprénorphine, sans modifier son effet. Lors de l'absorption sublinguale, la naloxone n'exerce pas d'effet antagoniste. L'effet recherché de cette combinaison est discuté, car la réduction de l'effet intraveineux semble ne pas être à la hauteur des attentes [12,13,14]. L'usage intraveineux de buprénorphine semble peu répandu en Suisse.

## Recommandations

- Les réactions allergiques à la substance active sont des contre-indications absolues à la buprénorphine. Une vigilance relative est de mise lors d'insuffisances respiratoires chroniques et hépatiques sévères [A].
- La buprénorphine est en principe une alternative au TAO avec les agonistes ROM méthadone ou MDLP, en particulier lorsque les effets indésirables de ces dernières dépassent les bénéfices [B].
- Elle est particulièrement indiquée lorsque les patients n'ont pas besoin de « l'effet opioïde » psychique complet pour se sentir bien [BPC].
- La combinaison de buprénorphine avec des agonistes purs des ROM est en principe possible, mais l'effet de ces derniers est massivement réduit (inhibition compétitive sur le récepteur  $\mu$ ). La combinaison avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase est déconseillée [BPC].
- En cas d'allongement dangereux de l'intervalle QTc avec la méthadone, il est envisageable de changer pour la buprénorphine [B].
- Au vu des données contradictoires sur le mécanisme d'effet recherché et, avant tout, en l'absence de problématique (usage intraveineux de buprénorphine) en Suisse, la préparation combinée de buprénorphine/naloxone ne doit être administrée qu'à titre exceptionnel.

## Références

1. Butelman ER, Yuferov V, Kreek MJ.  $\mu$ -opioid receptor/dynorphin system: genetic and pharmacotherapeutic implications for addiction. *Trends Neurosci.* 2012 Jun 16. [Epub ahead of print].
2. Cremeans C, Gruley E, Kyle D, Ko MC. Roles of Mu Opioid Receptors and Nociceptin/Orphanin FQ Peptide Receptors in Buprenorphine-Induced Physiological Responses in Primates. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012 Jun 28. [Epub ahead of print].
3. Zaveri NT. The nociceptin/orphanin FQ receptor (NOP) as a target for drug abuse medications. *Curr Top Med Chem.* 2011;11:1151-6.
4. Ciccocioppo R, Borruto AM, Domi A, Teshima K, Cannella N, Weiss F. NOP-Related Mechanisms in Substance Use Disorders. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;254:187-212.
5. Brown SM, Holtzman M, Kim T, Kharasch ED. Buprenorphine metabolites, buprenorphine-3-glucuronide and norbuprenorphine-3-glucuronide, are biologically active. *Anesthesiology.* 2011;115:1251-60.
6. Butler S. Buprenorphine-Clinically useful but often misunderstood. *Scand J Pain.* 2013;4(3):148-152.
7. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, Mercadante S, Morlion B, Raffa RB, Sabatowski R, Sacerdote P, Torres LM, Weinbroum AA. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract.* 2010;10:428-50.
8. Rapeli P, Fabritius C, Kalska H, Alho H. Cognitive functioning in opioid-dependent patients treated with buprenorphine, methadone, and other psychoactive medications: stability and correlates. *BMC Clin Pharmacol.* 2011;11:13.
9. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Int J Androl.* 2009;32:131-9.
10. J. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmüller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:203-6.
11. McCance-Katz EF, Rainey PM, Moody DE. Effect of cocaine use on buprenorphine pharmacokinetics in humans. *Am J Addict.* 2010;19:38-46.
12. Bruce RD, Govindasamy S, Sylla L, Kamarulzaman A, Altice FL. Lack of reduction in buprenorphine injection after introduction of co-formulated buprenorphine/naloxone to the Malaysian market. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2009;35:68-72.
13. Larance B, Lintzeris N, Ali R, Dietze, et al. The diversion and injection of a buprenorphine-naloxone soluble film formulation. *Drug Alcohol Depend.* 2014;136:21-27
14. Lofwall MR, Walsh SL. A Review of Buprenorphine Diversion and Misuse: The Current Evidence Base and Experiences from Around the World. *J Addict Med.* 2014;8(5):315-326.

### **3.1.4. Diacétylmorphine**

#### ***Notions fondamentales***

Le traitement par diacétylmorphine (traitement avec prescription d'héroïne, ou Heroingestützte Behandlung/HeGeBe) présente une particularité parmi les TAO utilisés en Suisse. En effet, outre l'administration orale de comprimés, l'administration parentérale, à diffusion rapide, est également autorisée.

Le traitement par diacétylmorphine a débuté en 1994 en Suisse dans le cadre d'une cohorte nationale, suite à l'évolution insatisfaisante d'une proportion cliniquement significative de patients traités avec la méthadone[1]. Cette expérience fut concluante [2,3] et la prescription de diacétylmorphine a été reconnue légalement comme une forme de traitement et inscrite dans la Loi fédérale sur les stupéfiants à l'occasion de sa révision en 2008. Davantage d'informations sont disponibles sur le site Internet de l'OFSP[4].

Entre temps, des résultats provenant d'autres pays confirment qu'un TAO par diacétylmorphine permet de réduire l'usage de substances illicites, la mortalité et la morbidité, ainsi que le comportement délictueux des personnes traitées sans succès par d'autres agonistes opioïdes[5,6]. En outre, la diacétylmorphine améliorerait la qualité de vie et (associée à la méthadone) le taux de rétention par rapport à la méthadone utilisée seule[7]. Si, après une période de traitement donnée, le TAO par diacétylmorphine est interrompu pour des raisons indépendantes du patient, l'état de ce dernier se dégrade [8].

Le taux élevé d'effets médicaux indésirables sous diacétylmorphine par intraveineuse incite à la prudence : il convient d'informer les nouveaux patients et d'assurer un suivi étroit au début du traitement.

À l'exception de la méthadone, la littérature fournit très peu de données sur le traitement combiné de diacétylmorphine injectable ou administrable par voie orale avec d'autres agonistes opioïdes oraux de longue durée d'action tels que la MDLP ou le L-Polamidon. Toutefois, l'expérience clinique en Suisse révèle des résultats similaires.

#### ***Cadre légal du traitement***

La diacétylmorphine figure parmi les « stupéfiants interdits » par la loi (art. 8, al. 1b LStup). Sa culture, sa fabrication, son importation et sa commercialisation sont interdites.

L'importation, la fabrication et la commercialisation de stupéfiants interdits figurant sur le tableau d de l'OTStup-DFI, qui servent de substance active à un médicament autorisé, sont réglés dans l'art. 8 al. 7 LStup et nécessitent une autorisation par Swissmedic. Diaphin® est un exemple d'un tel médicament qui possède un stupéfiant interdit comme substance active [9].

Le traitement de personnes souffrant d'une dépendance sévère est réservé exclusivement à des établissements spécialisés (art. 3<sup>e</sup> al. 3 LStup, art.14-16 OASup). C'est l'OFSP qui est compétent, en collaboration avec les autorités cantonales, pour délivrer les autorisations aux établissements, aux médecins et aux patients, ainsi que pour exercer la surveillance sur les établissements spécialisés et procéder aux contrôles nécessaires (art. 3e, al. 3 LStup, art. 6 OCStup, art. 10 à 25 OASup).

Indépendamment de cela, l'OFSP est habilité, sur la base de la requête d'un médecin, à délivrer une autorisation spéciale pour l'usage médical limité de diacétylmorphine (art. 8, al. 5 LStup). Cet usage médical limité de diacétylmorphine selon l'art. 8, al.5 LStup ne doit pourtant pas être confondu avec

le traitement avec prescription d'héroïne pour des personnes souffrant d'un syndrome de dépendance selon l'art. 3<sup>e</sup> al.3 LStup.

### **Aspects pharmacologiques**

La diacétylmorphine est un agoniste opioïde pur. Les établissements spécialisés en disposent sous forme injectable (solution hydrochloride) ou en comprimés [10].

Après injection intraveineuse, la diacétylmorphine est détectable durant une brève période seulement. Elle a une demi-vie de quelques minutes et est rapidement métabolisée en 6-monoacétylmorphine dans le système nerveux central et les organes périphériques par dissociation d'un premier groupe d'acide acétique. Avec une demi-vie de 20 minutes environ, un deuxième groupe est dissocié pour former le métabolite actif, la morphine, dont la demi-vie plasmatique est d'environ trois heures et dont le pic de concentration sanguine est atteint après 4-8 minutes[9]. Pour la métabolisation de la morphine, se reporter au ch. 3.1.2.

La diacétylmorphine n'interagit pas avec les ROM. Il s'agit d'un promédicament qui à lui seul ne produit aucun effet. Toutefois, la lipophilie élevée permet à cette molécule de passer rapidement la barrière sang-cerveau.

Les métabolites actifs 6-monoacétylmorphine, morphine et 6-glucuronide de morphine de la diacétylmorphine se lient aux ROM et produisent les effets recherchés, équivalents sur le plan pharmacodynamique à ceux des autres opiacés. Cependant, d'importantes différences surviennent sur le plan pharmacocinétique avec un afflux central considérablement plus rapide de la 6-monoacétylmorphine métabolisée dans le cerveau à partir de la diacétylmorphine (intraveineuse, intramusculaire, orale).

Le fait de souhaiter ressentir ou pas l'effet des opiacés dépend en grande partie des représentations et des attentes subjectives. Tout comme dans la prise illicite, le patient souhaite en général ressentir les effets positifs de son médicament sur le plan du système nerveux central (euphorie, « flash », bien-être accru). À ce propos, il convient de mentionner la normalisation de la réponse hormonale au stress des patients héroïnomanes après l'administration de diacétylmorphine[15].

La diacétylmorphine et la morphine diffèrent grandement du point de vue de leurs effets indésirables en cas d'administration par voie intraveineuse. Les effets indésirables de la morphine à dosage plus élevé augmentent nettement, contrairement à la diacétylmorphine[16].

Ces différences s'atténuent en grande partie en cas d'absorption orale. En effet, la diacétylmorphine et la 6-monoacétylmorphine sont à peine détectables dans le sang, alors que la biodisponibilité de la morphine est supérieure[17].

La diacétylmorphine injectée par voie intraveineuse produit un effet extrêmement rapide et, en comparaison aux TAO par voie orale, elle présente un risque plus important de désaturation dangereuse d'oxygène[11]. Il faut donc soigneusement peser le pour et le contre d'un traitement par intraveineuse et d'un traitement oral. Une injection plus lente peut cependant atténuer la rapidité de l'effet et son pic maximal.

La concentration sanguine maximale de diacétylmorphine est atteinte environ 5 minutes après l'administration intramusculaire, et celle de morphine après environ 20 minutes. Cette diffusion

génère également un « flash », même s'il est moins prononcé. La biodisponibilité de la diacétylmorphine injectée par voie intramusculaire est 3 à 4 fois supérieure au taux constaté avec l'administration intraveineuse, alors que celle des métabolites 6-monoacétylmorphine et morphine n'augmente que légèrement[12].

La vitesse de diffusion en cas d'administration nasale, privilégiée par de nombreux patients, est similaire à celle de l'injection intramusculaire ; les concentrations sanguines maximales sont atteintes après 4 minutes pour la diacétylmorphine et après 20 à 40 minutes pour la morphine. Ces concentrations sont nettement inférieures à celle constatée pour l'injection intraveineuse[13].

En Suisse, outre la forme lyophilisée utilisée pour l'injection, la diacétylmorphine est aussi disponible sous deux formes galéniques différentes pour l'administration par voie orale. La Diaphin® IR 200 à action immédiate peut produire, en l'espace d'une demi-heure, une sensation que les patients décrivent comme un « flash » adouci. En raison de sa métabolisation rapide, on ne constate pas de dosages sanguins significatifs de diacétylmorphine ou de 6-monoacétylmorphine, même lorsque des dosages élevés sont administrés[14]. La biodisponibilité du métabolite actif morphine est de l'ordre de 56-61 % après la prise orale de diacétylmorphine. La Diaphin® SR 200 ayant un effet retardé, la sensation d'afflux est très peu perceptible, voire pas du tout[14].

En raison de la courte demi-vie plasmatique de la diacétylmorphine et de ses métabolites actifs (6-monoacétylmorphine, morphine, 6-glucuronide de morphine), elle ne produit aucun effet prolongé.

Des dosages très élevés permettent d'éviter la baisse du niveau plasmatique, de réduire la vitesse d'apparition des symptômes de manque et de prolonger l'intervalle entre les prises. Mais l'administration/prise répétée (deux à trois fois par jour au minimum) de diacétylmorphine reste nécessaire.

L'administration complémentaire d'opioïdes à plus longue durée d'action (diacétylmorphine à effet retardé, MDLP ou méthadone) permet aussi d'éviter l'apparition des symptômes de manque. Il est alors également possible d'espacer la prise/l'administration de diacétylmorphine (une fois par jour ou même tous les deux jours), ce qui permet de flexibiliser le traitement.

### ***Indications au traitement***

En contradiction avec les principes d'une politique rationnelle de la santé, les critères d'indication sont fixés par la loi. L'art. 10 OASTup fixe les critères d'admission suivants :

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

Les expériences de traitement préalable incluent les traitements à visée d'abstinence ou les TAO par d'autres opioïdes. Le TAO est considéré comme sans succès lorsque, en dépit d'une conduite et d'un dosage appropriés, un usage concomitant d'héroïne illicite ou des effets indésirables du médicament prescrit perdurent.

Plusieurs traitements interrompus ou le désir impérieux ou irréprouvable pour des formes d'administration à effet rapide (intraveineuse, intramusculaire, par inhalation ou par voie nasale) peuvent également constituer une indication pour un TAO par diacétylmorphine. Une étude allemande indique que ce traitement a également porté ses fruits chez des patients n'ayant encore jamais suivi de TAO.[18]

### **Situations cliniques particulières**

Lorsque l'accès veineux est difficile, l'administration intramusculaire de diacétylmorphine peut être indiquée. Il s'agit alors d'une prescription « off-label ».

Un traitement par anticoagulants et un trouble préalable de la coagulation sont des contre-indications absolues à l'administration par voie intraveineuse.

En cas d'injection intraveineuse, la consommation simultanée de substances favorisant la détresse respiratoire comme les benzodiazépines ou l'alcool peut entraîner une détresse respiratoire aiguë dont les effets peuvent être aggravés par une BPCO.

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

### **Recommandations**

- La diacétylmorphine est recommandée pour le TAO lorsque les réponses aux traitements par agonistes opioïdes à longue durée d'action présentent ou ont présentés des résultats insatisfaisants [A].
- Parmi les résultats insatisfaisants on considère surtout la poursuite de l'usage d'héroïne illicite en dépit d'un TAO bien conduit et le besoin irréprouvable d'un usage par intraveineuse, inhalation ou par voie nasale. Les centres HeGeBe sont à disposition pour tout conseil [BPC].
- Des réactions allergiques au principe actif et une insuffisance respiratoire sévère sont des contre-indications absolues au traitement par la diacétylmorphine [BPC].
- Un traitement combiné de diacétylmorphine et de méthadone ou de MDLP est possible. Il peut atténuer l'importance de la fluctuation des concentrations plasmatiques [BPC].

### **Références**

1. Stimson G V. AIDS and injecting drug use in the United Kingdom, 1987-1993: the policy response and the prevention of the epidemic. *Soc Sci Med* 1995;41:699-716.
2. Rehm J, Gschwend P, Steffen T, Gutzwiller F, Dobler-Mikola A, Uchtenhagen A. Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *Lancet* 2001;358:1417-20.
3. Rihs-Middel M, Hämmig R, Jacobshagen N. Swiss Federal Office of Public Health: Heroin-assisted Treatment - Work in Progress. Bern: Verlag Hans Huber, Hogrefe AG; 2005.
4. Bundesamt für Gesundheit. Substitutionsgestützte Behandlung mit Diacetylmorphin (Heroin) n.d. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/sucht/suchtberatung-therapie/substitutionsgestuetzte-behandlung/heroingestuetzte-behandlung.html> (accessed November 30, 2017).

5. Strang J, Groshkova T, Uchtenhagen A, van den Brink W, Haasen C, Schechter MT, et al. Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction. *Br J Psychiatry* 2015;207:5–14.
6. van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, Koeter MW, van Zwieten BJ, van Ree JM. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ* 2003;327:310.
7. Karow A, Reimer J, Schäfer I, Krausz M, Haasen C, Verthein U. Quality of life under maintenance treatment with heroin versus methadone in patients with opioid dependence. *Drug Alcohol Depend* 2010;112:209–15.
8. Demaret I, Quertemont E, Litran G, Magoga C, Deblire C, Dubois N, et al. Loss of treatment benefit when heroin-assisted treatment is stopped after 12 months. *J Subst Abuse Treat* 2016;69:72–5.
9. Référence: information de l'OFSP, de Swissmedic et de l'Association des pharmaciens cantonaux à propos de médicaments autorisés qui contiennent des substances contrôlées du registre d. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/stupefiants-autorises.html>
10. Information professionnelle Diaphin 2014 ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
11. Stoermer R, Drewe J, Farland KMD Mac, Hock C, Mueller-Spahn F, Ladewig D, et al. Safety of injectable opioid maintenance treatment for heroin dependence. *Biol Psychiatry* 2003;54:854–61.
12. Girardin F. Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:341–52.
13. Comer SD, Collins ED, MacArthur RB, Fischman MW. Comparison of intravenous and intranasal heroin self-administration by morphine-maintained humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;143:327–38.
14. Perger L, Rentsch KM, Kullak-Ublick GA, Verotta D, Fattinger K. Oral heroin in opioid-dependent patients: Pharmacokinetic comparison of immediate and extended release tablets. *Eur J Pharm Sci* 2009;36:421–32.
15. Walter M, Gerber H, Kuhl HC, Schmid O, Joechle W, Lanz C, et al. Acute effects of intravenous heroin on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response: a controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:193–8.
16. Haemmig RB, Tschacher W. Effects of high-dose heroin versus morphine in intravenous drug users: a randomised double-blind crossover study. *J Psychoactive Drugs n.d.*;33:105–10. doi:10.1080/02791072.2001.10400475.
17. Halbsguth U, Rentsch KM, Eich-Höchli D, Diterich I, Fattinger K. Oral diacetylmorphine (heroin) yields greater morphine bioavailability than oral morphine: bioavailability related to dosage and prior opioid exposure. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:781–91.
18. Haasen C, Verthein U, Eiroa-Orosa FJ, Schäfer I, Reimer J. Is Heroin-Assisted Treatment Effective for Patients with No Previous Maintenance Treatment? Results from a German Randomised Controlled Trial. *Eur Addict Res* 2010;16:124–30.

## **3.2. Comparatif de la méthadone, de la lévométhadone, de la MDLP, de la buprénorphine, du buprénorphine/naloxone et de la diacétylmorphine**

### **3.2.1. Indications différenciées**

Les agonistes opioïdes autorisés en Suisse pour le TAO, à savoir la méthadone, la lévométhadone, la MDLP, la buprénorphine, le buprénorphine/naloxone et la diacétylmorphine, font preuve d'une efficacité comparable (cf. 2.1).

Choisir l'agoniste le mieux adapté à chaque patient est une décision commune, le médecin donnant au patient, pour un consentement éclairé, toutes les informations nécessaires sur les substances disponibles.

Outre les indications médicales telles que l'allongement de l'intervalle QTc (cf. ch. 4.6.2), les limites de métabolisation (rénale, hépatique) et les éventuelles interactions médicamenteuses (cf. ch. 3.1), le choix de l'agoniste se fait avant tout en fonction des préférences du patient et de son profil (efficacité et effets secondaires).

Les agonistes purs des ROM semblent les mieux adaptés aux patients présentant une forte dépendance. [1,2]

### **Références**

1. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 6; (2):CD002207.
2. Maremmani I, Gerra G. Buprenorphine-based regimens and methadone for the medical management of opioid dependence: selecting the appropriate drug for treatment. *Am J Addict.* 2010;19(6):557-68.



### 3.2.2. Tableau comparatif

	Méthadone racémique	Lévométhadone	Morphine orale LP (MDLP)	Buprénorphine	Buprénorphine/naloxone	Diacéylmorphine
<b>EFFET</b>						
<b>Effet sur la consommation d'héroïne illicite</b>	Suffisant avec un dosage adéquat <sup>1-3</sup>	Suffisant avec un dosage adéquat <sup>1</sup>	Suffisant avec un dosage adéquat <sup>4,1</sup>	- Suffisant avec un dosage (>16mg) adéquat <sup>3</sup> - Si l'effet de l'agoniste pur sur le récepteur $\mu$ est recherché, éventuellement insuffisant <sup>5</sup>	- Suffisant avec un dosage adéquat <sup>3</sup> - Si l'effet de l'agoniste pur sur le récepteur $\mu$ est recherché, éventuellement insuffisant <sup>5</sup>	- Suffisant avec un dosage adéquat <sup>5</sup> - Envisager d'autres substances
<b>Rétention</b>	Suffisant avec un dosage adéquat <sup>1-3</sup>	Suffisant avec un dosage adéquat <sup>1</sup>	Suffisant avec un dosage adéquat <sup>4,1</sup>	- Suffisant avec un dosage (>16mg) adéquat <sup>3</sup> - Éventuellement un peu plus faible lors de la phase d'introduction <sup>3</sup>	- Suffisant avec un dosage (>16mg) adéquat <sup>3</sup> - Éventuellement un peu plus faible lors de la phase d'introduction <sup>3</sup>	- Suffisant avec un dosage adéquat <sup>5</sup> - Envisager d'autres substances
<b>Patients résistants au traitement</b>	Aucun bénéfice rapporté	Aucun bénéfice rapporté	Aucun bénéfice rapporté	Aucun bénéfice rapporté	Aucun bénéfice rapporté	Efficace chez les patients avec usage concomitant persistant sous TAO avec d'autres agonistes opioïdes ou ayant interrompu leur traitement <sup>6</sup>
<b>Effet antidépresseur/anxiolytique</b>	- Éventuels désavantages par rapport à la morphine, à la diacéylmorphine et à la buprénorphine - Éventuels bénéfices par rapport à la lévométhadone, mécanisme incertain <sup>7-10</sup>	Éventuellement défavorable, associé à un faible taux de BDNF <sup>7,11</sup>	Mécanisme incertain, év. bénéfique par rapport à la méthadone <sup>8,9,12</sup>	Mécanisme incertain, antagonisme du récepteur kappa discuté <sup>13</sup> , év. bénéfique par rapport à la méthadone <sup>10</sup>	Mécanisme incertain, antagonisme du récepteur kappa discuté <sup>13</sup> , év. bénéfique par rapport à la méthadone <sup>10</sup>	Bénéfices probables par rapport à la méthadone et à la lévométhadone <sup>11</sup>
<b>TRAITEMENT</b>						
<b>Formes galéniques</b>	PO (solution, comprimé) <sup>3,e</sup>	PO (en Suisse uniquement solution) <sup>3,d</sup>	Gélules <sup>a</sup>	Comprimé sublingual <sup>b</sup>	Comprimé sublingual <sup>f</sup>	Ampoules, comprimé IR/SR <sup>c</sup>
<b>Rythme d'administration</b>	Au moins une fois par jour	Au moins une fois par jour	Au moins une fois par jour	Une fois par jour à tous les trois jours	Une fois par jour à tous les trois jours	En monothérapie, au moins deux à trois fois par jour

	Méthadone racémique	Lévométhadone	Morphine orale LP (MDLP)	Buprénorphine	Buprénorphine/naloxone	Diacétylmorphine
<b>Prix</b>	Très bon marché (coût journalier pour comprimé de 100mg/d 6 CHF, pour solution env. 2 CHF)	Très bon marché (coût journalier pour 50 mg/d env. 2 CHF)	Cher (coût journalier pour 1000 mg/d env. 14 CHF)	Cher (coût journalier pour 24 mg/d env. 13 CHF)	Cher (coût journalier pour 24/6 mg/d env. 13 CHF)	Cher (coût journalier pour comprimé IR 800 mg/d env. 12 CHF), notamment en raison de l'encadrement prévu par la loi
<b>Dosage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sans problèmes : dure env. 1 semaine<sup>1,d</sup></li> <li>- Attention au risque d'accumulation =&gt; « <b>start low – go slow</b> »</li> <li>- pharmacocinétique et pharmacodynamique individuelles<sup>1,d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sans problèmes : dure env. 1 semaine<sup>1,d</sup></li> <li>- Attention au risque d'accumulation =&gt; « <b>start low – go slow</b> »</li> <li>- pharmacocinétique et pharmacodynamique individuelles<sup>1,d</sup></li> </ul>	Sans problèmes ; dure env. 1 semaine <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Complexe ; conclure après 3-4 jours</li> <li>- La transition depuis d'autres agonistes purs est plus longue et comprend leur sevrage</li> <li>- La méthode bernoise peut apporter un bénéfice<sup>14,15</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Complexe ; conclure après 3-4 jours</li> <li>- La transition depuis d'autres agonistes purs est plus longue et comprend leur sevrage</li> <li>- La méthode bernoise peut apporter un bénéfice<sup>14,15</sup></li> </ul>	Réservé aux établissements spécialisés <sup>c</sup>
<b>Interactions médicamenteuses</b>	Possible avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4, du CYP2B6 et du CYP 2D6 et les médicaments allongeant l'intervalle QTc <sup>1,5,16,17, e</sup>	Plus faible qu'avec la méthadone racémique <sup>1,17,18, d</sup>	Faible (glucurono-conjugaison) <sup>1, a</sup>	Faible (désalkylation) <sup>1, b</sup>	Faible (désalkylation) <sup>1, f</sup>	Faible (désalkylation) <sup>1, c</sup>
<b>Variabilité individuelle</b>	Élevée <sup>1,5,16,17,e</sup>	Plus faible que pour la méthadone <sup>19,d</sup>	Faible <sup>1,a</sup>	Faible <sup>1, b</sup>	Faible <sup>1, f</sup>	Faible <sup>1,c</sup>
<b>Insuffisance rénale</b>	Risque d'accumulation faible	Risque d'accumulation faible	Risque d'accumulation	Aucun risque d'accumulation	Aucun risque d'accumulation	Risque d'accumulation
<b>Cirrhose du foie</b>	Prudence en modifiant la posologie ; comme l'effet à long terme dépend aussi de la liaison protéique, la diffusion peut être plus rapide et l'effet plus bref, de sorte qu'il peut être indiqué de répartir la dose en deux prises par jour.	Prudence en modifiant la posologie ; comme l'effet à long terme dépend aussi de la liaison protéique, la diffusion peut être plus rapide et l'effet plus bref, de sorte qu'il peut être indiqué de répartir la dose en deux prises par jour.	Aucune difficulté attendue	Possible augmentation de la concentration plasmatique <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Possible augmentation de la concentration plasmatique<sup>f</sup></li> <li>- Éventuellement dommageable, car le naloxon augmente également la concentration plasmatique</li> <li>- Contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave<sup>f</sup></li> </ul>	Bénéfice éventuel

	<b>Méthadone racémique</b>	<b>Lévométhadone</b>	<b>Morphine orale LP (MDLP)</b>	<b>Buprénorphine</b>	<b>Buprénorphine/naloxone</b>	<b>Diacétylmorphine</b>
<b>Réajustement de la posologie après doses manquées</b>	Tenir compte du risque de surdose du fait d'une éventuelle baisse de tolérance	Tenir compte du risque de surdose du fait d'une éventuelle baisse de tolérance	Tenir compte du risque de surdose du fait d'une éventuelle baisse de tolérance	Moins problématique, risque de surdose plus faible du fait de l'agonisme partiel	Moins problématique, risque de surdose plus faible du fait de l'agonisme partiel	Tenir compte du risque de surdose du fait d'une éventuelle baisse de tolérance
<b>Diminution de la dose/sevrage</b>	Efficace <sup>20</sup> , comparable à la buprénorphine <sup>21</sup>	Efficace, comparable à la buprénorphine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucune donnée disponible, l'expérience clinique montre que la MDLP est aussi efficace que la méthadone ou la buprénorphine</li> <li>- En raison de la concentration des gélules, réduire la posologie par paliers de moins de 30 mg jusqu'à la fin du traitement est possible uniquement lorsque les gélules sont disponibles « off-label » ou qu'une préparation de MDLP non autorisée est utilisée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efficace, comparable à la méthadone<sup>21</sup>, év. moins de symptômes de sevrage</li> <li>- S'il a été nécessaire de passer d'un autre opioïde à la buprénorphine, être vigilant aux difficultés lors de la phase de transition.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efficace, comparable à la méthadone<sup>21</sup>, év. moins de symptômes de sevrage</li> <li>- S'il a été nécessaire de passer d'un autre opioïde au buprénorphine/naloxone, être vigilant aux difficultés lors de la phase de transition.</li> </ul>	Aucune donnée disponible, l'expérience clinique montre que cela fonctionne pour autant que la dose soit diminuée sur une durée suffisamment longue
<b>Autodétermination/ autonomie</b>	Possible, remise autorisée dans le cadre de la loi cantonale	Possible, remise autorisée dans le cadre de la loi cantonale	Possible, remise autorisée dans le cadre de la loi cantonale	Possible, remise autorisée dans le cadre de la loi cantonale	Possible, remise autorisée dans le cadre de la loi cantonale	Restreinte, pour l'intraveineuse, en principe administration sous contrôle visuel plusieurs fois par jour, pour la prise orale, remise pour deux jours au plus
<b>Remise pour voyage/ poursuite du traitement à l'étranger</b>	Souvent possible	Comme non autorisée pour le TAO dans de nombreux États, peut être problématique	Comme non autorisée pour le TAO dans de nombreux États, peut être problématique	Souvent possible	Souvent possible	Impossible

	Méthadone racémique	Lévométhadone	Morphine orale LP (MDLP)	Buprénorphine	Buprénorphine/naloxone	Diacétylmorphine
<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b>						
<b>Risque de surdose (marge thérapeutique)</b>	Présent, notamment au début du traitement (mais plutôt faible lorsque le seuil de tolérance est atteint) <sup>5,22</sup>	Présent (mais plutôt faible lorsque le seuil de tolérance est atteint) <sup>5,23</sup>	Présent (mais plutôt faible lorsque le seuil de tolérance est atteint) <sup>5 a</sup>	Presqu'exclu même en l'absence de tolérance (effet plafond) <sup>1,24,22, b</sup> Attention à la prise simultanée d'autres substances favorisant la dépression respiratoire	Presqu'exclu même en l'absence de tolérance (effet plafond) <sup>1,24,22, f</sup> Attention à la prise simultanée d'autres substances favorisant la dépression respiratoire	Présent, notamment lors de l'administration par intraveineuse <sup>25 c</sup>
<b>Allongement de l'intervalle QTc</b>	Possible, examens ECG avant et pendant le traitement <sup>1,16,26,27</sup>	Plus faible qu'avec la méthadone racémique <sup>1,16,27,28 d</sup>	Aucun <sup>29,30</sup>	Probablement insignifiant aux doses thérapeutiques <sup>1,26,31</sup>	Probablement insignifiant aux doses thérapeutiques <sup>1,26,31</sup>	Aucun <sup>29</sup>
<b>Sudation*</b>	Modérée à marquée <sup>1,30,32,33,e</sup>	Modérée à marquée <sup>33, d</sup>	Modérée <sup>30a</sup>	Modérée <sup>32</sup>	Modérée <sup>32</sup>	Modérée à fréquente <sup>34, c</sup>
<b>Sédation*</b>	Présente	Présente	Présente	Faible	Faible	Peut être marquée après l'administration par intraveineuse, faible entre les administrations
<b>Nausée/vomissement*</b>	Fréquent avec la solution, sinon possible <sup>30,32</sup>	Fréquent avec la solution, sinon possible <sup>33</sup>	Possible <sup>30</sup>	Bénéfice par rapport à la méthadone <sup>32</sup>	Bénéfice par rapport à la méthadone <sup>32</sup>	Possible <sup>34</sup>
<b>Constipation*</b>	Présente <sup>32,33</sup>	Présente <sup>33</sup>	Présente <sup>30</sup>	Présente <sup>32</sup>	Présente <sup>32</sup>	Présente <sup>34</sup>
<b>Troubles du sommeil*</b>	Possibles <sup>1,35</sup>	Possibles <sup>1</sup>	Possibles <sup>1</sup>	Possibles, év. moins marqués qu'avec la méthadone <sup>1</sup>	Possibles, év. moins marqués qu'avec la méthadone <sup>1</sup>	Possibles <sup>1</sup>
<b>Libido/fonction sexuelle*</b>	Diminution fréquente <sup>36</sup>	Diminution possible ; bénéfique par rapport à la méthadone <sup>37</sup>	Diminution possible <sup>1,30</sup>	Bénéfice par rapport à la méthadone <sup>36</sup>	Bénéfice par rapport à la méthadone <sup>36</sup>	Diminution fréquente <sup>34</sup>
<b>Prise de poids*</b>	Plutôt défavorable <sup>32,33</sup>	Plutôt défavorable <sup>33</sup>	Incertain	Bénéfice par rapport à la méthadone <sup>32</sup>	Bénéfice par rapport à la méthadone <sup>32</sup>	Incertain
<b>Démarche mal assurée en cas de difficultés préexistantes*<sup>x</sup></b>	Augmentation probable	Augmentation probable	Augmentation probable	Sans doute neutre	Sans doute neutre	Augmentation au moins dans la phase suivant la prise

	<b>Méthadone racémique</b>	<b>Lévométhadone</b>	<b>Morphine orale LP (MDLP)</b>	<b>Buprénorphine</b>	<b>Buprénorphine/naloxone</b>	<b>Diacétylmorphine</b>
<b>Neurocognition</b>	Bénéfice par rapport à l'absence de traitement <sup>38</sup>	Bénéfice par rapport à l'absence de traitement <sup>38</sup>	Aucune donnée disponible ; bénéfice probable par rapport à l'absence de traitement	Bénéfice par rapport à l'absence de traitement et à la méthadone, (sans doute plus faible que chez les sujets sains) <sup>38</sup>	Bénéfice par rapport à l'absence de traitement et à la méthadone, (sans doute plus faible que chez les sujets sains) <sup>38</sup>	Aucune donnée disponible ; bénéfice probable par rapport à l'absence de traitement

Avantageux
  Neutre, év. vigilance accrue
  Attention : Désavantageux, év. passer à un autre agoniste opioïde

\* il existe très peu de données fiables. Les recommandations se fondent donc sur l'expérience clinique et l'avis des auteurs [39].

<sup>x</sup> aucune donnée provenant des TAO

## Referenzen

1. Swiss Society of Addiction Medicine (SSAM). *Recommandations médicales relatives au traitement agoniste opioïde (TAO) du syndrome de dépendance aux opioïdes* 2020.
2. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3:CD002209.
3. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:CD002207.
4. Beck T, Haasen C, Verthein U, Walcher S, Schuler C, Backmund M, Ruckes C, Reimer J. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction.* 2014; 109:617–26.
5. Seidenberg A, Honegger U. *Methadon, Heroin und andere Opioide: Medizinisches Manual für die ambulante opioïdgestützte Behandlung.* Bern: Verlag Hans Huber, 1998.
6. Strang J, Groshkova T, Uchtenhagen A, van den Brink W, Haasen C, Schechter MT, Lintzeris N, Bell J, Pirona A, Oviedo-Joekes E, Simon R, Metrebian N. Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction. *Br J Psychiatry.* 2015;207:5–14.
7. Casati A, Piontek D, Pfeiffer-Gerschel T. Patterns of non-compliant buprenorphine, levomethadone, and methadone use among opioid dependent persons in treatment. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2014;9:19.
8. Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N, Fischer G. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction.* 2005;100:1101–9.
9. Verthein U, Beck T, Haasen C, Reimer J. Mental symptoms and drug use in maintenance treatment with slow-release oral morphine compared to methadone: results of a randomized crossover study. *Eur Addict Res.* 2015;21:97–104.
10. Kosten TR, Morgan C, Kosten TA. Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers. *J Subst Abuse Treat.* 1990;7:51–4.
11. Schuster R, Kleimann A, Rehme MK, Taschner L, Glahn A, Groh A, Frieling H, Lichtinghagen R, Hillemacher T, Bleich S, Heberlein A. Elevated methylation and decreased serum concentrations of BDNF in patients in levomethadone compared to diamorphine maintenance treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;267:33–40.
12. Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.
13. Falcon E, Browne CA, Leon RM, Fleites VC, Sweeney R, Kirby LG, Lucki I. Antidepressant-like Effects of Buprenorphine are Mediated by Kappa Opioid Receptors. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41:2344–51.
14. Hämmig R. Einleitung einer Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin unter vorübergehender Überlappung mit Heroinkonsum: ein neuer Ansatz („Berne Methode“). *Suchttherapie.* 2010;11:129–32.
15. Hämmig R, Kemter A, Strasser J, von Bardeleben U, Gugger B, Walter M, Dürsteler KM, Vogel M. Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: the Bernese method. *Subst Abuse Rehabil.* 2016;7:99–105.
16. Soyka M, Kranzler HR, van den Brink W, Krystal J, Möller H-J, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders. Part 2: Opioid dependence. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12:160–87.
17. Crettol S, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Gothuey I, Monnat M, Eap CB. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80: 668–81.
18. Wang J-S, DeVane CL. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. *Drug Metab Dispos.* 2003;31:742–7.
19. Eap CB, Finkbeiner T, Gastpar M, Scherbaum N, Powell K, Baumann P. Replacement of (R)-methadone by a double dose of (R,S)-methadone in addicts: interindividual variability of the (R)/(S) ratios and evidence of adaptive changes in methadone pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;50:385–9.
20. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD003409.
21. Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane database Syst Rev.* 2017; 2: CD002025.
22. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2017;357:j1550.
23. Soyka M, Zingg C. Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: clinical results from an open study. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10:217–24.
24. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A, Filitz J, Langford R, Likar R, Mercadante S, Morlion B, Raffa RB, Sabatowski R, Sacerdote P, Torres LM, Weinbroum AA. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract.* 2010;10:428–50.
25. Stohler R, Dürsteler KM, Störmer R, Seifritz E, Hug I, Sattler-Mayr J, Muller-Spahn F, Ladewig D, Hock C. Rapid cortical hemoglobin deoxygenation after heroin and methadone injection in humans: a preliminary report. *Drug Alcohol Depend.* 1999;57:23–8.
26. Kao DP, Haigney MCP, Mehler PS, Krantz MJ. Arrhythmia associated with buprenorphine and methadone reported to the food and drug administration. *Addiction.* 2015;110:1468–75.

27. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H. Stereoselective Block of hERG Channel by (S)-Methadone and QT Interval Prolongation in CYP2B6 Slow Metabolizers. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:719–28.
28. Ansermot N, Albayrak O, Schläpfer J, Crettol S, Croquette-Krokar M, Bourquin M, Déglon JJ, Faouzi M, Scherbaum N, Eap CB. Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med.* 2010;170:529–36.
29. Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, Ebert SN. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303:688–94.
30. Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, Weber B, Lebentrau K, Berthel T, Babic-Hohnjec L, Vollmert C, Höpner D, Gholami N, Verthein U, Haasen C, Reimer J, Ruckes C. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat.* 2014;47:275–81.
31. Fareed A, Patil D, Scheinberg K, Blackinton Gale R, Vayalapalli S, Casarella J, Drexler K. Comparison of QTc Interval Prolongation for Patients in Methadone Versus Buprenorphine Maintenance Treatment: A 5-Year Follow-Up. *J Addict Dis.* 2013;32:244–51.
32. Haber PS, Elsayed M, Espinoza D, Lintzeris N, Veillard AS, Hallinan R. Constipation and other common symptoms reported by women and men in methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2017;181:132–9.
33. Schoofs N, Riemer T, Bald LK, Heinz A, Gallinat J, BERPohl F, Gutwinski S. Methadon und Levomethadon - Dosierung und Nebenwirkungen. *Psychiatr Prax.* 2014;41:82–7.
34. Dürsteler-MacFarland KM, Stohler R, Moldovanyi A, Rey S, Basdekis R, Gschwend P, Eschmann S, Rehm J. Complaints of heroin-maintained patients: A survey of symptoms ascribed to diacetylmorphine. *Drug Alcohol Depend.* 2006;81:231–9.
35. Dunn KE, Finan PH, Andrew Tompkins D, Strain EC. Frequency and correlates of sleep disturbance in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Addict Behav.* 2018;76:8–14.
36. Yee A, Loh HS, Hisham Hashim HM, Ng CG. The Prevalence of Sexual Dysfunction among Male Patients on Methadone and Buprenorphine Treatments: A Meta-Analysis Study. *J Sex Med.* 2014;11:22–32.
37. Gutwinski S, Häbel TH, BERPohl F, Riemer TG, Schoofs N. Sexuelle Funktionsstörungen bei Substitution mit Methadon und Levomethadon. *SUCHT.* 2016;62:295–303.
38. Pujol CN, Paasche C, Laprevote V, Trojak B, Vidailhet P, Bacon E, Lalanne L. Cognitive effects of labeled addictolytic medications. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2018;81:306–32.
39. Strasser J, Hämmig R, Beck T, Vogel M.
- a) Information professionnelle SEVRE-LONG® Kapseln Retard ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- b) Information professionnelle SUBUTEX® ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- c) Information professionnelle DIAPHIN® ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- d) Information professionnelle L-POLAMIDON® Lösung zum Einnehmen ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- e) Information professionnelle KETALGIN® ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).
- f) Information professionnelle SUBOXONE® ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).

### 3.3. Alternatives admises

#### 3.3.1. Implant de buprénorphine

Des implants sous-cutanés de buprénorphine sont actuellement commercialisés dans plusieurs pays. Ils sont formés d'une matrice polymérique qui en général libère continuellement la buprénorphine sur une période d'un mois. La définition du dosage adéquat de cette forme d'administration reste problématique. Dans les études menées jusqu'à présent, une prise additionnelle de buprénorphine sublinguale fut nécessaire dans certains cas, car les implants sont plutôt faiblement dosés. La supériorité sur le placebo a été démontrée [2-4], une comparaison avec la buprénorphine sublinguale reste à effectuer.

#### Références

1. Bruce RD, Govindasamy S, Sylla L, Kamarulzaman A, Altice FL. Lack of reduction in buprenorphine injection after introduction of co-formulated buprenorphine/naloxone to the Malaysian market. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009;35:68-72.
2. Ling W, Casadonte P, Bigelow G, Kampman KM, Patkar A, Bailey GL, Rosenthal RN, Beebe KL. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1576-83.
3. Parida S, Carroll KM2, Petrakis IL, Sofuoglu M. Buprenorphine treatment for opioid use disorder: recent progress. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(8):791-803
4. Barnwal P, Das S, Mondal S, Ramasamy A, Maiti T, Saha A. Probuphine® (buprenorphine implant): a promising candidate in opioid dependence. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(3):119-134.

#### 3.3.2. Codéine, dihydrocodéine, hydrocodone et métabolites

Historiquement, la dihydrocodéine a longtemps été utilisée comme TAO principal en Allemagne car la méthadone y a longtemps été interdite. Par la suite, les prescriptions de dihydrocodéine ont nettement diminué.

En Suisse, la codéine, la dihydrocodéine et l'hydrocodone sont autorisées pour le traitement de la toux et comme analgésiques opioïdes faibles. Leur affinité pour les récepteurs opioïdes  $\mu$  est faible, et par conséquent, ils ne sont pas particulièrement indiqués pour le traitement de la douleur et les TAO. In vivo, après O-déméthylation par le CYP2D6, ce sont surtout les métabolites morphine, dihydromorphine et hydromorphone qui présentent une haute affinité pour les récepteurs  $\mu$

L'efficacité de cette transformation varie grandement, en raison de la vulnérabilité des enzymes du CYP2D6, mais surtout de leur polymorphisme génétique marqué. Environ 10 % de la population caucasienne sont des « métaboliseurs lents », c'est-à-dire qu'ils ne transforment pas la substance mère en métabolites actifs. La population est ensuite répartie en métaboliseurs « intermédiaires, bons et ultra rapides », qui vont former une quantité variable de métabolites actifs. Avec une distribution très variable, environ 10 % de la substance mère est déméthylée en métabolites actifs [1].

Les effets indésirables habituels des opioïdes ont été observés, dont notamment les réactions histaminiques (prurit, maux de tête, etc.).

Seule l'hydrocodone doit être prescrite sur ordonnance de stupéfiants, mais la codéine et la dihydrocodéine figurent également dans le tableau a (substances contrôlées qui soumises à toutes les mesures de contrôle) (annexes 1 et 2 OTStup-DFI). Une autorisation cantonale est donc nécessaire pour les prescrire dans le cadre d'un TAO. À relever également que ces substances et leurs métabolites actifs ne sont à ce jour pas autorisés pour le traitement d'un syndrome de dépendance aux opioïdes. La prescription avec cette indication est « off-label ».

### 3.3.3. Hydromorphone

Le métabolite hydromorphone est particulièrement intéressant, dans la mesure où dans un essai canadien à l'aveugle, l'hydromorphone était aussi efficace que la diacétylmorphine, et les patients n'étaient pas en mesure de dire quel médicament ils avaient absorbé. Le rapport diacétylmorphine/hydromorphone était de 2:1 [2].

L'hydromorphone est donc une alternative viable à la diacétylmorphine dans le cadre d'un TAO [3,4].

L'hydromorphone figure dans le tableau a (substances contrôlées qui sont soumises à toutes les mesures de contrôle) et la diacétylmorphine dans le tableau d (substances soumises à contrôle qui sont prohibées) (annexes 2 et 5 OTStup-DFI), ce qui ne repose sur aucune base rationnelle. Par conséquent, une autorisation fédérale est nécessaire pour les traitements à base de diacétylmorphine, tandis qu'une autorisation cantonale suffit pour l'hydromorphone (art. 3e, al. 1 et 11, al. 1 et 1bis LStup).

Toutefois, ce dernier ne figure pas dans la LS (liste des spécialités) au titre de traitement du syndrome de dépendance et n'est donc pas remboursé par les caisses-maladies.

#### Recommandations

- La codéine, la dihydrocodéine et l'hydrocodone (ainsi que des substances similaires telles que l'oxycodone) sont plutôt déconseillées pour le TAO, car leur métabolisme individuel est imprévisible. Les métabolites O-déméthylés sont plus appropriés [BPC].
- L'hydromorphone serait une alternative viable à la diacétylmorphine par injection si son remboursement était assuré [BPC].

#### Références

1. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, Kharasch ED, Skaar TC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:321-6.
2. Oviedo-Joekes E, Marsh DC, Guh D, Brissette S, Schechter MT. Potency ratio of hydromorphone and diacetylmorphine in substitution treatment for long-term opioid dependency. *J Opioid Manag.* 2011;7:371-6.
3. Oviedo-Joekes E, Marsh DC, Guh D, Brissette S, Schechter MT. Treatment with injectable hydromorphone: Comparing retention in double blind and open label treatment periods. *J Subst Abuse Treat.* 2019;101:50-54.
4. Bansback N, Guh D, Oviedo-Joekes E, Brissette S, Harrison S, Janmohamed A, Krausz M, MacDonald S, Marsh DC, Schechter MT, Anis AH. Cost-effectiveness of hydromorphone for severe opioid use disorder: findings from the SALOME randomized clinical trial. *Addiction.* 2018;113(7):1264-1273.

## 4. Déroulement du TAO

### 4.1. Critères servant à poser l'indication

#### **Notions fondamentales**

La dépendance aux opioïdes et la motivation du patient à suivre un TAO suffisent pour poser l'indication au traitement. Le diagnostic repose sur les critères de la CIM 10 (ou DSM V). Les autres critères et les restrictions de l'indication ne reposent pas sur des preuves EBM. La grossesse ne constitue pas une contre-indication (cf. ch. 5.3).

Avant de débuter un traitement, les patients doivent être informés des avantages et des inconvénients, des caractéristiques de chaque agoniste opioïde disponible et des alternatives au TAO afin qu'ils puissent choisir en toute connaissance de cause. Ce consentement éclairé (*informed consent*) est une condition préalable au TAO.

Il est particulièrement important d'évoquer que la mortalité est élevée en cas d'interruption ou d'arrêt programmé du TAO, surtout à la fin du sevrage [1,2,3].

Les proches jouent un rôle important pour le choix du traitement et le respect des règles. Il existe peu de contre-indications médicales pour les agonistes opioïdes (cf. ch. 3). Il n'existe aucune donnée probante en faveur de la restriction du TAO dans le temps, à l'exception de certaines situations de transition et des sevrages par les opioïdes.

#### **Recommandations**

- Un TAO est à envisager en cas de dépendance aux opioïdes selon la définition de la CIM 10 (ou DSM V), indépendamment de l'âge ou de la durée de la dépendance du patient. Les risques liés à l'absence de TAO, en particulier en termes de mortalité, de qualité de vie, de morbidité et d'intégration sociale, doivent être appréciés au vu des effets secondaires et des interactions d'un traitement par agonistes opioïdes [A].
- Les contre-indications médicales sont à exclure [BPC].
- En général, l'indication est illimitée dans le temps [A].
- Le TAO peut être indiqué sans autre pour certaines périodes de transition (en attendant d'effectuer un sevrage, pour traitement somatique hospitalier, incarcération brève, etc.) [C].
- Les informations sur les risques liés à un traitement de sevrage sont à transmettre systématiquement (perte de la tolérance avec un risque élevé d'intoxication lors de reprise de l'usage) [BPC].
- Lorsque de jeunes patients débutent un TAO, il convient de requérir l'avis de spécialistes de ce groupe d'âge [C].
- L'implication des proches dans le TAO doit être proposée aux patients [C].
- Autant que possible, les proches doivent être partie prenante du traitement. Ils doivent être informés des effets attendus et de ses limites [C].

#### **Références**

1. Ma J, Bao YP, Wang RJ, Su MF, Liu MX, Li JQ, Degenhardt L, Farrell M, Blow FC, Ilgen M, Shi J, Lu L. Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioid users: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2018;24(12):1868-1883.
2. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2017;26:357.
3. Evans E, Li L, Min J, Huang D, Urada D, Liu L, Hser Y, Nosyk B. Mortality among individuals accessing pharmacological treatment for opioid dependence in California, 2006 – 2010. *Addiction*. 2015;110(6):996-1005.

## 4.2. Examens préalables au traitement

### *Notions fondamentales*

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

Elle comprend une anamnèse familiale, une biographie du patient, y compris le parcours et l'intégration scolaires, la formation professionnelle, les amis et les proches, une anamnèse somatique et une anamnèse psychiatrique.

L'anamnèse des substances porte sur les usages actuels et antérieurs de toutes les substances psycho-actives (dont le tabac et l'alcool) et la prise de médicaments prescrits ou non. Cette analyse permet d'estimer le risque d'interactions éventuelles avec les agonistes utilisés pour le traitement et d'identifier une consommation potentiellement problématique d'autres substances que les opioïdes. Le type de consommation (orale, nasale, intraveineuse ou par inhalation), sa fréquence (chronique, excessive, modérée, par phase) et les risques potentiels (partage de seringue, partage/échange d'autres équipements) seront établis pour chaque substance.

Les questions suivantes, auxquelles l'entretien doit permettre de répondre, donnent une vision précise de l'usage et de ses conséquences dans la vie du patient : quelle substance est consommée, quand, par qui, comment, à quelle fréquence, où, à quelle dose, avec qui, pourquoi, dans quel état d'esprit et avec quel résultat ?

La recherche d'opioïdes dans les urines avant le début du traitement témoigne d'une prise récente et permet d'objectiver et de confirmer le diagnostic clinique de dépendance.

En présence d'un usage problématique d'autres substances psychotropes, il convient de déterminer dans quelle mesure le patient est motivé à modifier son mode de consommation. De plus, il convient d'aborder la question du risque lié aux relations sexuelles et des mesures contraceptives.

Ces informations seront recueillies de façon à ne pas retarder le début du traitement ou à ne pas compliquer son déroulement.

### **Recommandations**

- Avant le début d'un TAO, on déterminera :
  1. anamnèse [BPC]
  2. statut psychique et situation sociale présente [BPC]
  3. consommation actuelle [BPC]
  4. statut somatique [BPC]
  5. recherche d'opioïdes, au moins, dans les urines [BPC]
- Examens de laboratoire
  - formule sanguine, fonctions hépatiques, virologie (VIH, hépatites A, B, C). [BPC]
  - en fonction de l'anamnèse : infections sexuellement transmissibles, tuberculose et test de grossesse [BPC].
- ECG [C]

### 4.3. Examens à effectuer en cours de traitement

#### *Notions fondamentales*

Il est souvent difficile de différencier clairement les comorbidités psychiques au début du traitement. De même, ce n'est souvent qu'au cours du traitement que l'on peut mesurer la complexité de la problématique sociale. Du fait de l'usage fréquent d'autres substances, le risque somatique reste élevé.

#### **Recommandations**

- La question d'un éventuel usage concomitant d'autres substances doit être abordée systématiquement et contrôlée au cours du traitement. En général, les patients transmettent des informations fiables lorsque cette consommation parallèle ne risque pas d'être sanctionnée. [BPC].
- Les examens d'urine systématiques n'apportent que peu d'informations supplémentaires et ne sont donc pas recommandés [C].
- Les examens de laboratoire supplémentaires ne sont indiqués qu'en présence de problèmes de santé particuliers (par ex., dépistage et suivi de l'hépatite C) ou en cas de comportement à risque [C]. ECG (cf. ch. 4.6.2).
- Une évaluation régulière des problématiques psychiques, sexuelles et sociales, ainsi que des objectifs communément définis est recommandée [BPC].

### 4.4. Introduction et dosage des agonistes

Un des prérequis du médicament utilisé pour le TAO est de maintenir une fréquence des prises aussi faible que possible pour, d'une part, pour faciliter la vie du patient, et, de l'autre, pour permettre une remise sous contrôle, sans pour autant entraver le processus de réhabilitation.

Le taux plasmatique doit être suffisant pour éviter l'apparition de signes de manque. Ceci est possible avec des médicaments de longue demi-vie (méthadone), de liaison prolongée au récepteur (buprénorphine), en forme retard, c.-à-d. libérés et résorbés lentement (MDLP) ou à des dosages très élevés (diacétylmorphine lors de prise biquotidienne).

Il faut garder en permanence à l'esprit que le dosage d'agonistes opioïdes purs requis dans le cadre d'un TAO peut être léthal pour un individu non tolérant aux opioïdes.

La tolérance (en particulier concernant la dépression respiratoire) se développe rapidement, en l'espace de quelques jours. Sa vitesse exacte est cependant inconnue et le niveau individuel de tolérance ne peut pas être défini de manière fiable. Par conséquent, l'introduction du traitement requiert une grande prudence. De même, la tolérance diminue rapidement lors de l'arrêt de la prise d'opioïdes.

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

L'introduction et le dosage de stabilisation de la méthadone, de la morphine et de la buprénorphine, agonistes opioïdes couramment disponibles, sont détaillés ci-après. Comme la diacétylmorphine n'est utilisée que dans quelques établissements spécialisés, le protocole n'est pas décrit ici.

#### **4.4.1. Introduction de la méthadone**

##### ***Notions fondamentales***

Pour l'introduction d'un traitement à la méthadone, les lignes de conduites sont « *start slow – go slow* » (débuter avec un faible dosage – augmenter lentement). En effet, il n'est pas possible d'estimer ou de mesurer la tolérance individuelle de manière fiable ; la pharmacocinétique et la pharmacodynamique individuelles sont en général inconnues ; la méthadone s'accumule en raison de ses particularités pharmacologiques (phase de stabilisation généralement atteinte après cinq à six jours).

Une augmentation trop rapide du dosage présente un risque d'intoxication dont l'issue peut être fatale dans certains cas. Ce danger est encore accru par la prise simultanée de substances dotées d'un effet dépresseur sur le système nerveux central (alcool, benzodiazépines, etc.) et en présence de maladies pulmonaires (pneumonies et bronchites).

Les deux premières semaines de traitement s'accompagnent d'un risque de mortalité plus élevé [1,2]. En général, le décès dû à un surdosage de méthadone ne survient pas le premier jour, mais seulement le deuxième ou le troisième jour du traitement (œdème pulmonaire non cardiogénique et dépression respiratoire). Le dosage de départ doit par conséquent être défini avec prudence et augmenté très progressivement. Le dosage létal ou de sécurité ne peut pas être défini, car il dépend également de facteurs génétiques [3].

Les experts internationaux de l'OMS indiquent différents dosages pour la première absorption qui, selon la pratique en Suisse, sont très bas : en général 20 mg au maximum, 30 mg en cas de tolérance élevée et 10-15 mg en cas de tolérance incertaine (Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence) [4] ; un maximum de 30 mg en cas de dépendance aux opioïdes avec un usage concomitant minimal et 20 mg en cas de polyconsommation ou de comorbidités médicales sévères (Guidelines for the management of opioid dependence in the South-East Asia Region) [5].

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

1. fréquence de l'usage des substances illicites ;
2. degré de dépendance ;
3. symptômes subjectifs et signes objectifs de sevrage ;
4. évaluation clinique.

Après une première absorption sans signes d'intoxication (sédation), la méthadone peut être augmentée progressivement. Avec une démarche aussi prudente il ne faut pas s'attendre à ce que les patients s'abstiennent immédiatement de consommer de l'héroïne illicite, car pour des raisons de sécurité, ils sont en situation de sous-dosage au début de leur traitement et, en particulier, jusqu'à ce qu'ils atteignent une certaine stabilisation. Par la suite, la persistance de l'usage concomitant d'héroïne illicite est une indication pour définir cliniquement le dosage adéquat du traitement.

Le but est que les patients mettent fin à leur consommation illicite, ce qui est possible avec un dosage de substitution adéquat.

### Recommandations

- Le traitement par méthadone débute en règle générale avec un faible dosage de 30 mg maximum, ce qui présente également une marge de sécurité pour les personnes peu tolérantes aux opioïdes [B].
- En cas de preuves fiables d'une tolérance moyenne à élevée aux opioïdes, le dosage de la première absorption peut être légèrement supérieur. Les patients peuvent de nouveau être évalués trois heures après, soit au moment du pic plasmatique. En présence de signes cliniques de sevrage évidents, une dose supplémentaire de méthadone, jusqu'à 20 mg, peut être administrée [BPC].
- L'augmentation quotidienne est limitée à 5 – 10 mg. Elle est définie sur la base de signes objectifs et de sensations subjectives de manque, et de l'usage concomitant d'opioïdes illicites [BPC].
- L'évaluation quotidienne en début du traitement doit particulièrement porter sur les signes d'intoxication (sédation). Le cas échéant, réduire immédiatement le dosage (accumulation !) [B].

### Références

1. Cousins G, Teljeur C, Motterlini N, McCowan C, Dimitrov BD, Fahey T. Risk of drug-related mortality during periods of transition in methadone maintenance treatment: a cohort study. *J Subst Abuse Treat.* 2011;41:252-60.
2. Degenhardt L, Randall D, Hall W, Law M, Butler T, Burns L. Mortality among clients of a state-wide opioid pharmacotherapy program over 20 years: risk factors and lives saved. *Drug Alcohol Depend.* 2009;105:9-15.
3. Bunten H, Liang WJ, Pounder D, Seneviratne C, Osselton MD. CYP2B6 and OPRM1 gene variations predict methadone-related deaths. *Addict Biol.* 2011;16:142-4.
4. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/opioid\\_dependence\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf)
5. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. Operational guidelines for the management of opioid dependence in the South-East Asia Region. 2008: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205591>

#### 4.4.2. Introduction de la MDLP

Le même principe s'applique que pour la méthadone : « *start low - go slow* ». La dose tolérée, y compris en cas d'absence de tolérance, est de 200 mg. Une deuxième dose de 200 mg peut être administrée environ six heures plus tard. En fonction de la tolérance, les doses peuvent être augmentées à 320-520 mg le deuxième jour, et, dès le troisième jour, par palier de 120 mg.

### Recommandations

- Le traitement par MDLP débute par une dose de 200 mg, qui présente également une marge de sécurité pour les personnes peu tolérantes aux opioïdes [B].
- En cas de preuves fiables d'une tolérance moyenne à élevée aux opioïdes, le dosage de la première absorption peut être légèrement supérieur. Les patients peuvent de nouveau être examinés six heures plus tard, soit au moment du pic plasmatique. En présence de signes

cliniques de sevrage évidents, une dose supplémentaire de MDLP, jusqu'à 200 mg, peut être administrée [BPC].

- ➔ L'augmentation quotidienne est limitée à 120 mg. Elle est définie sur la base de signes objectifs et de sensations subjectives de manque, et de l'usage concomitant d'opioïdes illicites [BPC].

### 4.4.3. Introduction de la buprénorphine

#### *Notions fondamentales*

Même lors d'absorption sublinguale d'un dosage élevé de buprénorphine, il n'y a pas de danger d'arrêt respiratoire (hormis en cas de prise simultanée de sédatifs et d'alcool). L'expérience clinique a montré qu'une augmentation trop timide du dosage conduisait à des interruptions prématurées du traitement [1,2]. L'administration d'une dose « de charge » le premier jour suivi d'une diminution dès le deuxième jour pour atteindre le dosage d'équilibre semble possible et sûre, conformément à l'expérience de différents établissements.

Des signes de manque peuvent apparaître lors de l'introduction de la buprénorphine. Ils sont légers si le temps d'abstinence depuis la dernière prise d'opioïdes est suffisamment long.

La « méthode bernoise » d'introduction constitue une alternative. Cette méthode, développée à Berne, est aujourd'hui utilisée avec succès dans divers établissements suisses, allemands et canadiens. Elle consiste à empêcher l'apparition de symptômes de sevrage en cas de consommation concomitante d'agonistes opioïdes purs (héroïne illicite, méthadone). Le dosage de buprénorphine, initialement faible (0,2 mg) est augmenté très progressivement. L'agoniste pur est lentement supplanté par les agonistes partiels qui possèdent une plus grande affinité avec le récepteur [3].

Le dosage de buprénorphine est augmenté graduellement jusqu'à atteindre la dose d'entretien ; la prise d'agoniste peut alors être interrompue abruptement sans provoquer de symptômes de sevrage.

#### **Recommandations**

- ➔ Lors de l'introduction de la buprénorphine, le dosage généreux du premier jour est absorbé de manière fractionnée (première prise 2 mg, puis jusqu'à trois à quatre fois 8 mg, soit 34 mg le premier jour) [BPC].
- ➔ Les éventuels signes de sevrage peuvent être traités avec un agoniste des récepteurs alpha2-adrénergiques (clonidine) [C].
- ➔ Dès le deuxième jour de traitement, le dosage ne dépasse en général pas 16 mg, même s'il était significativement supérieur le premier jour [BPC].
- ➔ Avec cette méthode, l'administration de buprénorphine doit survenir au minimum douze heures après la dernière prise d'héroïne ou en présence des premiers signes de sevrage [B].
- ➔ La « méthode bernoise » constitue une alternative. Les doses de buprénorphine sont augmentées lentement en parallèle de la prise d'agonistes (licites ou illicites). Confort pour le patient : aucun symptôme de sevrage [BPC].

#### **Références**

1. Whitley SD, Sohler NL, Kunins HV, Giovanniello A, Li X, Sacajiu G, Cunningham CO. Factors associated with complicated buprenorphine inductions. *J Subst Abuse Treat.* 2010;39:51-7.

2. Batel P, Reynaud-Maurupt C, Lavignasse P, Constant MV, Kopp P, Jourdain JJ, Videau B, Mucchielli A, Riff B, Lowenstein W. Facteurs de risques de rupture précoce de prise en charge lors de l'induction d'un traitement substitutif par buprénorphine haut dosage. Etude chez 1085 dépendants aux opiacés. Presse Med. 2008;33(18 Suppl.1):5-9.

3. Hämig R, Kemter A, Strasser J, von Bardeleben U, Gugger B, Walter M, Dürsteler KM, Vogel M. Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: the Bernese method. Subst Abuse Rehabil. 2016;7:99-105.

#### 4.4.4. Dosage d'équilibre – phase de stabilisation

##### **Notions fondamentales**

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

À partir d'un dosage de 8 mg, la buprénorphine présente des taux de rétention similaires à ceux de la méthadone, à partir de 16 mg, la réduction de la consommation concomitante d'opioïdes est comparable à l'effet constaté avec la méthadone [2].

Il est possible de mesurer le taux plasmatique de méthadone. Les niveaux avant la prise (niveau *trough*) et quatre heures après sont comparés pour identifier les patients métaboliseurs ultra rapides. La valeur de référence pour le niveau *trough* optimal est : (R)-méthadone 250 ng/ml et (R,S)-méthadone 500 ng/ml [3]. La mesure du taux plasmatique n'a de sens que pour les dosages élevés.

On ne dispose d'aucune donnée relative au taux plasmatique de la MDLP.

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

##### **Recommandations générales**

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

## Méthadone

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

## MDLP

- D'après la littérature, le dosage quotidien minimal de MDLP est de 400 mg/j ou 800 mg/j au moins. Dans tous les cas, il doit être cliniquement défini [A].
- Lorsqu'un dosage élevé de MDLP est nécessaire, il est indiqué de réduire l'intervalle des prises (*dose splitting*), afin d'éviter des pics plasmatiques élevés [B].

## Buprénorphine

- Le dosage habituel est modéré (8-12 mg/j), mais des dosages plus élevés peuvent être nécessaires (jusqu'à 32 mg/j) [BCP].
- À partir d'un dosage de 8 mg/j, le taux de rétention est similaire à celui de la méthadone [B].
- À partir d'un dosage de 16 mg/j, la diminution de consommation d'héroïne illicite est similaire à celle constatée avec la méthadone [B].

## Références

1. Harris A, Selling D, Luther C, Hershberger J, Brittain J, Dickman S, Glick A, Lee JD. Rate of community methadone treatment reporting at jail reentry following a methadone increased dose quality improvement effort. *Subst Abus.* 2012;33:70-5.
2. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2)CD002207.
3. Eap CB, Bourquin M, Martin J, Spagnoli J, Livoti S, Powell K, Baumann P, Déglon J. Plasma concentrations of the enantiomers of methadone and therapeutic response in methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2000;61:47-54.

## 4.5. Modalité de remise des médicaments à l'emporter

### Notions fondamentales

Au début du TAO, l'administration quotidienne et contrôlée de l'agoniste opioïde facilite l'ajustement du dosage et permet d'établir le contact. Il est sans autre possible de remettre les médicaments pour le week-end dès le début du traitement.

Par la suite, utilisés comme un renforcement positif du comportement, les traitements à l'emporter améliorent les résultats (diminution de l'usage concomitant de substances psychotropes, amélioration de la rétention) ; ils sont en partie nécessaires pour ne pas freiner les efforts de (ré)-intégration [1].

Conformément à la loi, le traitement peut être remis pour une durée maximale d'un mois [2]. Les médicaments à emporter doivent être clairement étiquetés (OEMéd) [3].

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

## Recommandations

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

## Références

1. Gerra G, Saenz E, Busse A, Maremmani I, Ciccocioppo R, Zaimovic A, Gerra ML, Amore M, Manfredini M, Donnini C, Somaini L. Supervised daily consumption, contingent take-home incentive and non-contingent take-home in methadone maintenance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Mar 30;35(2):483-9.
2. SR 812.121.1 Verordnung vom 25. Mai 2011 über die Betäubungsmittelkontrolle (Betäubungsmittelkontrollverordnung, BetmKV): [http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812\\_121\\_1.html](http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812_121_1.html)
3. SR 812.212.22 Arzneimittel-Zulassungsverordnung, AMZV Art. 12 & Anhang 1 [http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812\\_212\\_22.html](http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812_212_22.html)
4. Glatstein M, Finkelstein Y, Scolnik D. Accidental methadone ingestion in an infant: case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25:109-11.

### 4.5.1. Formes galéniques

#### *Notions fondamentales*

L'administration orale et sublinguale des médicaments agonistes opioïdes est moins néfaste que l'usage intraveineux des substances illicites.

La buprénorphine destinée au TAO est disponible seulement sous forme de comprimés sublinguaux (une solution injectable et des patchs sont utilisés pour le traitement de la douleur).

En revanche, la méthadone existe sous plusieurs formes (solutions à boire, gélules, comprimés, suppositoires, solutions injectables). Les quantités de méthadone que les patients requièrent pour leur TAO ne sont pas indiquées pour une administration par voie intraveineuse, car elles endommagent les veines, comme l'ont montré les résultats de l'étude PROVE.

Le plus souvent, les patients avalent les solutions de méthadone, ils ne les injectent pas. Il n'existe aucune preuve que les comprimés dissous soient plus injectés que les solutions à boire.

En raison de la taille des particules du silicate de magnésium (talc) et de l'amidon (de maïs) utilisés comme excipients dans les comprimés, l'injection conduit à la formation de granulomes dans les

poumons et différentes parties du corps (rétine par exemple). Les comprimés ou solutions recrachés puis injectés sont particulièrement dangereux, car ils peuvent provoquer une infection à Candida.

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

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

La MDLP est disponible sous forme de gélules. Celles-ci peuvent être ouvertes sans en modifier l'effet. On trouve sur Internet des méthodes compliquées permettant d'extraire la morphine des granules. L'effet retard est ainsi annulé et la morphine peut être injectée.

### Recommandations

- Il est recommandé de ne pas diluer la solution de méthadone avec des substances dommageables, comme du sirop, en cas d'injection. Ainsi, même si les patients injectent la solution buvable (usage inapproprié), ils sont au moins protégés des effets nocifs iatrogènes [BPC].
- Hormis le coût supérieur de la forme solide de la méthadone, rien ne s'oppose à sa remise sous cette forme [BPC].
- Si les agonistes opioïdes prescrits pour une administration orale sont systématiquement injectés, il faut envisager de passer à un programme d'injection [BPC].

## 4.5.2. Remise du traitement pour les voyages

### *Notions fondamentales*

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

### *Exportation à l'étranger*

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

### *Importation dans le pays étranger*

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

Les voyageurs se rendant dans un État lié par un des accords d'association à Schengen peuvent obtenir de la part de leur médecin traitant un certificat attestant du traitement prescrit, conformément à l'annexe 1 OCStup. Il n'est pas nécessaire d'avoir d'autres autorisations.

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

### **Importation en Suisse**

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

### **Recommandations**

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

### **Références**

1. SR 812.121.1 Betäubungsmittelkontrollverordnung, 6. Abschnitt: Kranke Reisen, Art. 41–43 & Anhang 1 (Schengen-Assoziierungsabkommen)
2. Website von Swissmedic zu Auslandsreisen (mit Bescheinigungsvorlage gemäss Anhang 2 der Betäubungsmittelkontrollverordnung): <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/narcotics/kranke-reisende.html>

### **Sites Internet**

- <https://www.incb.org/incb/en/travellers/index.html>
- <https://indro-online.de/substitution-und-auslandsreisen/>

### 4.5.3. Institutions autorisées à remettre des médicaments

#### *Notions fondamentales*

La remise des médicaments peut se faire au cabinet médical (lorsqu'il est autorisé à la dispensation directe), en pharmacie, dans un centre de traitement spécialisé pour le TAO (cf. ch. 2.4 Cadre légal des TAO) ou par délégation (une personne de référence lors d'un placement familial par exemple). Les patients doivent être capables de respecter les conventions minimales et les règlements des structures de soins respectives.

#### **Recommandations**

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

### 4.6. Traitement des effets indésirables

Les effets indésirables, en partie liés au médicament employé, peuvent survenir dès le début du traitement ou à plus long terme. Une attention particulière doit être portée aux modifications hormonales sur le long terme. Elles apparaissent lentement, sont souvent taboues et doivent donc être spécifiquement recherchées.

#### 4.6.1. Intoxication

##### *Notions fondamentales*

L'augmentation très prudente de la méthadone et de la MDLP prévient l'apparition des intoxications. La dépression respiratoire en cas d'absorption de buprénorphine sublinguale uniquement ne présente pas de danger vital [1]. Les intoxications sont le plus souvent mixtes et, dans les situations aiguës, il est en général difficile d'identifier les substances ingérées. L'évolution peut être particulièrement lente en cas de prise de substances à longue demi-vie (p. ex. méthadone). Les combinaisons toxiques avec la méthadone surviennent principalement en l'absence de TAO ; elles sont liées à la perte de tolérance [2]. En cas d'intoxication sévère liée aux opioïdes, l'œdème pulmonaire est courant. L'effet dépresseur des opioïdes sur la respiration compromet l'hyperventilation compensatoire.

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

aux doses usuelles, car son affinité pour les récepteurs est inférieure à celle de la buprénorphine. Pour une inhibition compétitive, des doses très élevées de naloxone sont nécessaires.

L'administration intranasale de naloxone, par le patient lui-même ou par des tiers, peut sauver la vie des patients présentant un risque répété de surdosage d'opioïdes [3,4].

## Recommandations

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

## Références

1. Seldén T, Ahlner J, Druid H, Kronstrand R. Toxicological and pathological findings in a series of buprenorphine related deaths. Possible risk factors for fatal outcome. *Forensic Sci Int.* 2012;220:284-90.
2. Laberke P, Bartsch C. Trends in methadone-related deaths in Zurich. *Int J Legal Med.* 2010;124:381-5.
3. Green TC, Ray M, Bowman SE, McKenzie M, Rich JD. Two cases of intranasal naloxone self-administration in opioid overdose. *Subst Abus.* 2014;35(2):129-32.
4. Weaver L, Palombi L, Bastianelli KMS. Naloxone Administration for Opioid Overdose Reversal in the Prehospital Setting: Implications for Pharmacists. *J Pharm Pract.* 2018 ;31(1):91-98.

### 4.6.2. Prolongation de l'intervalle QTc et troubles du rythme cardiaque

#### *Notions fondamentales*

La méthadone, seule ou plus souvent en combinaison avec d'autres facteurs de risque, peut prolonger l'intervalle QTc et provoquer des troubles rythmiques qui engagent le pronostic vital, du type Torsade de Pointes (TdP) [1-10]. La prudence est particulièrement indiquée lorsque les patients présentent les risques de troubles du rythme cardiaque suivants : absorption de substances cardiotoxiques, maladies cardiovasculaires, troubles électrolytiques, comédications prolongeant l'intervalle QTc [11,12]. De plus, l'infection chronique par le virus de l'hépatite C, fréquente chez les patients sous TAO, semble également avoir un impact sur l'intervalle QTc [13].

La prolongation de l'intervalle QTc n'a pas été observée avec la diacétylmorphine, la buprénorphine et la morphine administrées aux doses thérapeutiques. L'énantiomère S de la méthadone est responsable de la prolongation de l'intervalle QTc. La prescription de lévométhadone (énantiomère R pur), diacétylmorphine, buprénorphine ou MDLP permet d'éviter cet effet indésirable [14].

Il n'est cependant pas toujours possible de changer de traitement et la question de poursuivre ou au contraire de suspendre le traitement avec de la méthadone se pose. Le risque de morbidité et de mortalité lié à l'absence de traitement de la dépendance aux opioïdes peut être supérieur à celui, relativement faible, que présente la méthadone au niveau cardiaque [6,15].

## Recommandations

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

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

- Anamnèse familiale
- décès soudain d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans
- Anamnèse personnelle et examens médicaux
- Substances psychoactives : cocaïne, amphétamines, méthylphénidate, usage abusif d'alcool
- Médicaments prolongeant l'intervalle QTc ou inhibant le CYP 450
- Diurétiques ou autres médicaments pouvant induire une hypokaliémie
- Syndrome du QTc long congénital
- Maladies cardiaques connues (cardiopathie coronarienne, insuffisance cardiaque, endocardite)
- Troubles alimentaires (boulimie, anorexie)
- Insuffisance hépatique
- Infection par le VIH et/ou le VHC
- Hypokaliémie, hypomagnésémie
- Syncope inexplicite
- Douleurs thoraciques liées à l'effort
- Dyspnée d'effort
- Orthopnée
- Palpitations

## Références

1. Florian J, Garnett CE, Nallani SC, Rappaport BA, Throckmorton DC. A modeling and simulation approach to characterize methadone QT prolongation using pooled data from five clinical trials in MMT patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:666-72.
2. Roy AK, McCarthy C, Kiernan G, McCorrigan C, Keenan E, Mahon NG, Sweeney B. Increased incidence of QT interval prolongation in a population receiving lower doses of methadone maintenance therapy. *Addiction.* 2012;107:1132-9.
3. Chang K, Huang C, Liang H, Chang S, Wang Y, Liang W, Lane H, Chen C, Huang S. Gender-Specific Differences in Susceptibility to Low-Dose Methadone-Associated QTc Prolongation in Patients with Heroin Dependence. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:527-33.
4. Mayet S, Gossop M, Lintzeris N, Markides V, Strang J. Methadone maintenance, QTc and torsade de pointes: who needs an electrocardiogram and what is the prevalence of QTc prolongation? *Drug Alcohol Rev.* 2011;30:388-96.
5. Butler B, Rubin G, Lawrance A, Batey R, Bell J. Estimating the risk of fatal arrhythmia in patients in methadone maintenance treatment for heroin addiction. *Drug Alcohol Rev.* 2011;30:173-80.
6. Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H. Prevalence and clinical relevance of QTc interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction.* 2009;104:993-9.
7. Krantz MJ. Heterogeneous impact of methadone on the QTc interval: what are the practical implications? *J Addict Dis.* 2008;27:5-9.
8. Chugh SS, Socoteanu C, Reinier K, Waltz J, Jui J, Gunson K. A Community-Based Evaluation of Sudden Death Associated with Therapeutic Levels of Methadone. *Am J Med.* 2008;121:66-71.
9. Fanoë S, Hvidt C, Ege P, Jensen GB. Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart.* 2007;93:1051-5.
10. Chowdhury M, Wong J, Cheng A, Khilkin M, Palma E. Methadone Therapy in Underserved Urban Community: QTc Prolongation and Life-Threatening Ventricular Arrhythmias. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(3):127-33.
11. Prosser JM, Mills A, Rhim ES, Perrone J. Torsade de pointes caused by polypharmacy and substance abuse in a patient with human immunodeficiency virus. *Int J Emerg Med.* 2008;1:217-20.

12. Brunner N, Falcató L, Bruggmann P. Methadon induzierte QTc-Verlängerung: Ein dosis- und geschlechtsabhängiger Effekt. Suchtmedizin in Forschung und Praxis 2008;10(2):94.
13. Backmund M, Arnold C, Bucher H. Hepatitis C Virus influences QT-time in Opioid Addicts. Suchtmedizin in Forschung und Praxis 2011;13(4):182-3.
14. Ansermot N, Albayrak Ö, Schläpfer J, Crettol S, Croquette-Krokar M, Bourquin M, Déglon JJ, Faouzi M, Scherbaum N, Eap CB. Substitution of (R,S)-Methadone by (R)-Methadone: Impact on QTc interval. Arch Intern Med. 2010;170:529-36.
15. Andrews CM, Krantz MJ, Wedam EF, Marcuson MJ, Capacchione JF, Haigney MC. Methadone-induced mortality in the treatment of chronic pain: role of QT prolongation. Cardiol J. 2009;16:210-7.

### **Sites Internet**

- <https://crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf>
- <http://www.praticien-addiction.ch>

## **4.6.3. Constipation**

### **Notions fondamentales**

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

Plusieurs études sur la constipation lors de l'utilisation d'opioïdes dans le traitement de la douleur montrent qu'un traitement complémentaire d'antagonistes périphériques des ROM (par ex., Naloxegol) administré par voie orale permettait de régulariser le transit intestinal, sans pour autant réduire l'effet analgésique [1,2]. Ces données ne peuvent cependant pas être transposées sans autre au TAO.

### **Recommandations**

- Dans un premier temps, des conseils alimentaires (alimentation riche en fibres, hydratation suffisante) et d'hygiène de vie (activité physique régulière par exemple) sont indiqués [BPC].
- Un laxatif léger ou la combinaison d'un laxatif de contact avec un laxatif osmotique (parmi les sucres-alcools, de préférence le polyéthylène glycol) doit cependant être prescrit en permanence chez beaucoup de patients [BPC].
- En cas d'insuffisance hépatique sévère, le lactulose est le médicament de choix [C].

### **Références**

1. Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, Emmanuel A, Laroche F, Meissner W, Morlion B. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. Pain Medicine. 2017;18(10):1837-1863.
2. Luthra P, Burr NE, Brenner DM, Ford AC. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. Gut. 2018; gutjnl-2018-316001.

## **4.6.4. Nausées et vomissements**

### **Notions fondamentales**

Les nausées et les vomissements sont dus à différentes causes et sont parfois difficiles à clarifier dans le TAO.

Ces symptômes peuvent apparaître par périodes et s'atténuer à nouveau sans mesure particulière. Les opioïdes accentuent la nausée, car ils diminuent la motilité gastro-intestinale mais provoquent aussi des nausées dues à la constipation. Plusieurs substances (alcool, tabac, café) aggravent les symptômes.

Il est difficile d'estimer la quantité régurgitée d'agoniste opioïde lorsque les vomissements surviennent après son administration orale. La méthadone sous forme de solution provoque nettement plus de nausées que les agonistes administrés sous forme de comprimés/gélules. De par son administration sublinguale, la buprénorphine ne présente pas ce problème.

### Recommandations

- La première mesure consiste à tenter de diminuer la consommation d'alcool, de tabac et de café et de remédier à la constipation [BPC].
- La méclozine (p. ex. Itinerol® B6), le métoclopramide (Paspertin®) ou un inhibiteur de la pompe à protons peuvent éventuellement atténuer les symptômes [BPC].
- Un changement pour un autre agoniste opioïde ou une autre forme de méthadone (en cas de prise de solution buvable) peut être envisagé [BPC].
- Lors de vomissements dans les 15 minutes qui suivent l'administration, il est possible de remplacer la prise en entier ; en cas de vomissements dans les 30 minutes, remplacer la moitié de la prise seulement. Au delà de cette période, il faut décider cliniquement quelle dose administrer, et si cela est vraiment nécessaire [BPC].

### Références

1. Coluzzi F, Rocco A, Mandatori I, Mattia C. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced nausea and vomiting: mechanisms and strategies for their limitation. *Current pharmaceutical design*. 2012;18(37):6043-52.
2. Haber PS, Elsayed M, Espinoza D, Lintzeris N, Veillard AS, Hallinan R. Constipation and other common symptoms reported by women and men in methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug and alcohol dependence*. 2017;181:132-9.

## 4.6.5. Hypersudation

### Notions fondamentales

Des patients sous opioïdes, notamment sous méthadone (jusqu'à 45 %) [1,2], se plaignent souvent d'hypersudation, ce qui est particulièrement gênant dans les périodes chaudes de l'année.

Le mécanisme reste en partie inexpliqué. La muscarine a une forte action diaphorétique et les anticholinergiques ont un donc effet positif sur l'hypersudation, sans que l'on sache exactement si le mécanisme d'action est central ou périphérique sur les glandes exocrines [3]. Les opioïdes stimulent en outre la dégranulation des mastocytes qui peut provoquer une hypersudation. En dépit de la fréquence élevée de l'hypersudation, seules deux études de cas anciennes abordent la question de son traitement. Dans la première, l'anticholinergique bipéridène [3] et dans la seconde, l'antihistaminique desloratadine (répercussion insignifiante sur l'intervalle QTc) se sont montrés utiles [4].

L'oxybutynine est cité comme une alternative pharmacologique efficace [5,6].

D'autres substances, en particulier l'alcool et le café, peuvent augmenter la transpiration.

La transpiration est nettement moins abondante sous d'autres agonistes opioïdes que la méthadone, par exemple la morphine [7].

## Recommandations

- Dans un premier temps, réduire la consommation des substances qui favorisent la transpiration [BPC].
- Si cette mesure est insuffisante, il est possible de tenter un traitement médicamenteux avec :
  - a) bipéridène (Akineton®) 2 mg/j ou 4 mg tous les deux jours (attention en cas de prise inappropriée : rétention urinaire et glaucome, risque potentiel de dépendance) ;
  - b) desloratadine (Aerius®) 5 mg/j [C].
- En cas de réponse insatisfaisante ou de contre-indication pour les mesures décrites, il est possible de changer l'agoniste opioïde [BPC].

## Références

1. Haber PS, Elsayed M, Espinoza D, Lintzeris N, Veillard AS, Hallinan R. Constipation and other common symptoms reported by women and men in methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Drug and alcohol dependence*. 2017;181:132-9.
2. Winstock AR, Lea T, Sheridan J. Patients' help-seeking behaviours for health problems associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug and alcohol review*. 2008;27(4):393-7.
3. Caffisch C, Figner B, Eich D. Biperiden for excessive sweating from methadone. *The American journal of psychiatry*. 2003;160(2):386-7.
4. Al-Adwani A, Basu N. Methadone and excessive sweating. *Addiction (Abingdon, England)*. 2004;99(2):259.
5. Delort S, Marchi E, Correa MA. Oxybutynin as an alternative treatment for hyperhidrosis. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2017;92(2):217-20.
6. Hong J, Lee J, Totouom-Tangho H, Dunn NR, Swift RG. Methadone-Induced Hyperhidrosis Treated With Oxybutynin. *Journal of addiction medicine*. 2017;11(3):237-8.
7. Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, Weber B, Lebentrau K, Berthel T, Babic-Hohnjec L, Vollmert C, Höpner D, Gholami N, Verthein U, Haasen C, Reimer J, Ruckes C. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2014;47(4):275-81.

### 4.6.6. Axe gonadotrophique

#### *Notions fondamentales*

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

Les opioïdes sont en outre associés à une production accrue de prolactine qui diminue encore la production de Gn-RH.

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

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

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

## Références

1. Ali K, Raphael J, Khan S, Labib M, Duarte R. The effects of opioids on the endocrine system: an overview. *Postgradmedj*. 2016;92(1093):134299.
2. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain*. 2009;25:170-5.

### 4.6.6.1. Libido

#### *Notions fondamentales*

La baisse de la libido survient fréquemment sous opioïdes et elle est souvent d'origine multifactorielle (influence des opioïdes, usage de plusieurs substances psychotropes y compris tabac et alcool, maladies somatiques, douleur, dépression, surpoids, médicaments psychotropes, etc.).

Les troubles de l'érection sont fréquents chez les consommateurs d'opioïdes illicites (> 50 %).

En outre, durant le TAO (méthadone, buprénorphine, morphine, diacétylmorphine), l'hypogonadisme, la baisse de testostérone, de LH et d'œstradiol peuvent survenir [1].

Une substitution de testostérone (gel, patch) a été prescrite chez les hommes, mais la démarche n'a pas été suffisamment étudiée. Les hésitations sont liées aux effets secondaires potentiels (accentuation de l'hypogonadisme et cancer des testicules).

Une nouvelle étude portant sur les femmes montre que plus de la moitié des sujets sous TAO depuis au moins trois mois souffrent de troubles de la fonction sexuelle indépendamment de l'agoniste opioïde utilisé (buprénorphine et méthadone). Il n'existe pas d'autres études portant sur les options envisageables de traitement hormonal (testostérone ? œstrogènes ?).

#### **Recommandations**

- ☞ Il est conseillé d'effectuer une anamnèse sexuelle avant le début du TAO et durant le suivi [BPC].
- ☞ Il est préconisé d'exclure une cause non hormonale et d'instaurer un traitement adéquat de la baisse de la libido (douleur, dépression, baisse de poids, diminution de l'alcool) [C].
- ☞ Le traitement à base de testostérone chez les hommes (et les femmes ?) est réservé [C].

## Références

1. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon CG, Tynan P, Attia J. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *Int J Androl*. 2009;32:131-9.
2. Zamboni L, Franceschini A, Portoghese I, Morbioli L, Lugoboni F. Sexual Functioning and Opioid Maintenance Treatment in Women. Results From a Large Multicentre Study. *Front Behav Neurosci*. 2019;13:97

### 4.6.6.2. Ostéoporose

#### *Notions fondamentales*

L'ostéoporose est une maladie qui se caractérise par une diminution de la masse osseuse et une altération de la micro-architecture osseuse. Il en résulte une augmentation de la fragilité du squelette et, par conséquent, des fractures [1].

Parmi les facteurs de risque, on peut citer : le manque d'œstrogènes, l'aménorrhée, le manque de testostérone, l'hyperprolactinémie, un indice de masse corporelle faible, une absorption réduite du calcium, une faible exposition au soleil, une insuffisance rénale et hépatique, l'infection par le VIH, la prise de médicaments (corticostéroïdes, opiacés, antirétroviraux VIH, antiépileptiques), tabagisme chronique, abus d'alcool, manque d'activité physique.

Des études portant sur un petit nombre de sujets montrent que la baisse de la densité osseuse survient surtout chez les hommes sous TAO, et moins fréquemment chez les femmes avant la ménopause [2,3,4]. Ces sujets présentaient cependant encore d'autres facteurs de risque.

La probabilité de fracture sur 10 ans peut être évaluée à l'aide de l'outil de l'OMS Fracture Risk Assessment Tool (FRAX, <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>).

L'augmentation du catabolisme osseux, les chutes et la mobilité restreinte ne sont pas incluses dans ce score et doivent donc être considérées séparément.

Par ailleurs, FRAX s'applique uniquement aux patients âgés de 45 ans et plus ([www.svggo.ch](http://www.svggo.ch)).

Aucune des recommandations de l'Association suisse contre l'ostéoporose ne s'applique pour l'instant aux patients suivant un traitement opioïde à long terme (pour cause de douleur ou de dépendance).

## Recommandations

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

## Références

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

## Site Internet

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

### 4.6.6.3. Anhédonie

#### **Notions fondamentales**

Les perturbations de l'axe gonadotropho-hypophysaire dues à l'action des opioïdes affectent l'ensemble des hormones hypothalamo hypophysaires, avec pour conséquence une anhédonie et une perte de dynamisme. L'anhédonie (tristesse et apathie) ne figure pas comme diagnostic en tant que tel dans la classification des maladies. Elle est en général diagnostiquée comme une dépression et traitée en tant que telle, parfois durant plusieurs années sans résultat [1]. Entre-temps, l'anhédonie a fait l'objet d'importantes recherches et s'avère clairement associée au syndrome de dépendance. Elle est aggravée par la présence d'une dépression comorbide [2].

#### **Recommandations**

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

#### **Références**

1. Pedrelli P, Iovieno N, Vitali M, Tedeschini E, Bentley KH, Papakostas GI. Treatment of major depressive disorder and dysthymic disorder with antidepressants in patients with comorbid opiate use disorders enrolled in methadone maintenance therapy: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31:582-6.
2. Destoop M, Morrens M, Coppens V, Dom G. Addiction, Anhedonia, and Comorbid Mood Disorder. A Narrative Review. *Front Psychiatry.* 2019;10:311

### 4.6.6.3.1. Prolactine

#### **Notions fondamentales**

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

#### **Recommandations**

- En cas de suspicion d'hyperprolactinémie, il faut si possible identifier et traiter la cause [BPC].
- L'examen de choix est la mesure du taux sanguin de prolactine [BPC].
- En cas d'hyperprolactinémie symptomatique et documentée, un avis spécialisé est requis ; le traitement de bromocriptine chez les patients sous TAO n'a pas fait ses preuves [BPC].
- Dans le cas d'une gynécomastie chez les hommes sous TAO, plusieurs diagnostics différentiels sont envisageables [BPC].

## Références

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

### 4.7. Usage concomitant d'opioïdes et d'autres substances

#### **Notions fondamentales**

L'usage problématique et concomitant de diverses substances est fréquent ; parmi les diverses formes de prise, l'usage par intraveineuse ou par inhalation (fumée) présentent des risques particuliers. Il s'agit principalement des opioïdes illicites ou non prescrits, du tabac, de l'alcool, de la cocaïne, du cannabis et des benzodiazépines (BZD) ; l'usage des drogues festives ou de synthèse et des médicaments en usage non médical comme la phénéthylamine, le méthylphénidate et la kétamine, d'opioïdes, de cannabinoïdes et de cathinone de synthèse ainsi que de GHB est plus rare [1-4]. L'usage non médical de neuroleptiques, d'antidépresseurs, de relaxants musculaires, entre autres, a été observé chez quelques patients. Les cas d'intoxication aiguë et de décès résultent en général d'une intoxication mixte d'alcool, d'opioïdes et de BZD [4-6].

L'usage problématique ou la dépendance à d'autres substances ne constituent pas une contre-indication au TAO (début ou poursuite du traitement), mais l'alcool, la cocaïne et les BZD sont des facteurs prédictifs négatifs [7-9]. Il est recommandé de procéder à un dépistage initial d'autres troubles addictifs afin de les intégrer au traitement après évaluation individuelle du rapport risque/bénéfice. Une discussion franche et non moralisatrice permet de clarifier la communication et de préserver le pacte thérapeutique. S'il existe un rapport de confiance entre le médecin et le patient, la fiabilité des informations rapportées par les patients est en général suffisante, pour autant que la méthode *timeline-follow back* soit validée [10]. L'usage concomitant d'opioïdes et/ou de cocaïne, notamment, peut s'accompagner d'autres troubles psychiques [11-13] et diminuer après l'augmentation du médicament utilisé en TAO [14].

Les options thérapeutiques restent les mêmes que pour les troubles addictifs d'une seule substance. Les interventions psychosociales et leur combinaison sont indépendantes de la substance utilisée ; du fait des difficultés méthodologiques, les données fiables sur l'efficacité générale et comparée de l'intervention brève, de l'approche motivationnelle, de la thérapie cognitivo-comportementale, du contingency management, et du community reinforcement font encore défaut [6, 15-17]. Il faut veiller aux possibles interactions des médicaments de substitution (replacement), anti-craving, de prévention de la rechute et de sevrage avec les agonistes opioïdes utilisés et les autres médicaments. La stimulation magnétique transcranienne [18], le neurofeedback [19] et l'acupuncture [20] peuvent aussi être envisagés.

Un traitement efficace consiste à combiner de manière originale les interventions psychosociales, pharmacologiques et év. complémentaires en fonction de la sévérité de l'intensité du traitement en tenant compte du profil bio-psycho-social [11].

## Recommandations

- Compte tenu de la marge de sécurité pharmacologique, l'usage concomitant d'autres substances psychotropes ne constitue pas une contre-indication à l'introduction ou à la poursuite d'un TAO [BPC].
- La question de l'usage concomitant d'autres substances doit être abordée avant et au cours du TAO. Une tentative d'automédication peut indiquer l'existence d'autres troubles psychiques qui devraient être traités de manière adéquate [BPC].
- Le patient doit être clairement informé des risques et des aspects médicaux liés à sa consommation (y c. de tabac et d'alcool) ainsi que des options thérapeutiques [BPC].
- En cas d'usage concomitant d'opioïdes et de cocaïne, notamment, il convient de vérifier si le dosage du médicament du TAO est suffisamment élevé [A].
- Compte tenu des interactions médicamenteuses, les options thérapeutiques sont les mêmes que pour le traitement d'une seule substance. Les objectifs du traitement sont fixés en accord avec le patient (*shared decision making*) [BPC].
- Bien que la prise simultanée de substances sédatives (opioïdes, alcool, benzodiazépines) augmente les effets de dépression respiratoire, la littérature ne permet de dégager aucune recommandation sur la réduction des agonistes opioïdes (par ex., dosage dépendant du taux d'alcool) [C].
- Il est recommandé de procéder à des contrôles cliniques des fonctions cardiaque et hépatique en cas de consommation régulière de stimulants et d'alcool [BCP].
- Au vu de la prévalence élevée des multiples facteurs de risques pour la BPCO, il est recommandé d'effectuer une spirométrie diagnostique chez tous les patients de plus de 40 ans débutant un TAO [C].

## Références

1. Degenhardt L, Stockings E, Strang J, Marsden J, Hall WD. Illicit Drug Dependence. In: Patel V, Chisholm D, Dua T, Laxminarayan R, Medina-Mora ME, editors. Mental, Neurological, and Substance Use Disorders: Disease Control Priorities. 2016;Third Edition(Volume 4).
2. Zawilska JB. An Expanding World of Novel Psychoactive Substances: Opioids. *Frontiers in psychiatry*. 2017;8:110.
3. Musshoff F, Trafkowski J, Lichtermann D, Madea B. Comparison of urine results concerning co-consumption of illicit heroin and other drugs in heroin and methadone maintenance programs. *International journal of legal medicine*. 2010;124(5):499-503.
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *European Drug Report 2019: Trends and developments*. Luxembourg: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; 2019.
5. Simonsen KW, Edvardsen HM, Thelander G, Ojanpera I, Thordardottir S, Andersen LV, Kriikku P, Vindenes V, Christoffersen D, Delaveris GJ, Frost J. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2012. *Forensic science international*. 2015;248:172-80.
6. Luty J. Drug and alcohol addiction: Do psychosocial treatments work? *Advances in Psychiatric Treatment*. 2015;21(2):132-43.
7. Soyka M. Alcohol use disorders in opioid maintenance therapy: prevalence, clinical correlates and treatment. *European addiction research*. 2015;21(2):78-87.
8. Roux P, Lions C, Vilotitch A, Michel, Mora M, Maradan G, Marcellin F, Spire B, Morel, Carrieri PM, Carrieri PM, Morel, Michel, Mora M, Roux P, Aubertin, Robinet S, Daulouède JP, Desenclos JC, Cohen J, Herszkowicz A, Paul C, Porteret I, Sainte Marie T, Bachellier J, Beauverie P, Couteron JP, Marty-Double C, Vray M, Baker R, Catania H, Gossop M, Haemmig R, Torrens M, Wodak A, Michel, Mora M, Roux P, Maradan G, Biemar J, Huguet S, Kurkdji P, Taieb C, Cohen J, Giovannini C, Kissikian MP, Desenclos JC, Job-Spira N, Dore V, Paul C, Porteret I, Richard N, Herszkowicz A, Prisse N, Olivet F, Arditti J, Achard, Aizpurua, Aubertin, Azalbert, Balteaubijeu, Bartolo, Berger, Bibette, Biderman, Blochlaine, Cadart, Casenave, Castera, Causse, Corlieu, Delille, Demasse, Depieds, Dewost, osson, Duffez, Faust, Gassmann, Guena, Guillet, Gutenkust, Herouin, Herran, Heitz, Kerloc'h, Khouri, Lang, Lasalarie, Lavignasse, Magnin, Maire, Margelis, Marre, Mauraycaplanne, Michel, Morel, Nemayech, Noss, Pages, Paillou, Partouche, Petit, Pouclet, Raulin, Regard, Reiller, Roch, Rouille, Sananes, Sangare, Truffy, Vergez, Vincent, Wajsbrot. Correlates of cocaine use during methadone treatment: Implications for screening and clinical management (ANRS Methaville study). *Harm Reduction Journal*. 2016;13(1).
9. Franklyn AM, Eibl JK, Gauthier G, Pellegrini D, Lightfoot NK, Marsh DC. The impact of benzodiazepine use in patients enrolled in opioid agonist therapy in Northern and rural Ontario. *Harm Reduction Journal*. 2017;14(1).

10. Hjorthoj CR, Hjorthoj AR, Nordentoft M. Validity of Timeline Follow-Back for self-reported use of cannabis and other illicit substances--systematic review and meta-analysis. *Addictive behaviors*. 2012;37(3):225-33.
11. Kelly TM, Daley DC, Douaihy AB. Treatment of substance abusing patients with comorbid psychiatric disorders. *Addictive behaviors*. 2012;37(1):11-24.
12. Dürsteler-MacFarland KM, Prica M, Vogel M. Psychotherapeutische Herausforderungen in der Behandlung von Substanzstörungen: alte und neue Erkenntnisse unter Berücksichtigung psychischer Komorbidität. *Abhängigkeiten*. 2013;13(1):60-84.
13. Moggi F. Ist eine wirksame psychosoziale Behandlung von Patienten mit Suchterkrankungen und komorbiden psychischen Störungen eine unmögliche Aufgabe? *Suchttherapie*. 2014;2014(15):9-15.
14. Bell J. Pharmacological maintenance treatments of opiate addiction. *British journal of clinical pharmacology*. 2014;77(2):253-63.
15. Klimas J, Field CA, Cullen W, O'Gorman CS, Glynn LG, Keenan E, Saunders J, Bury G, Dunne C. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users: Cochrane Review. *Systematic reviews*. 2013;2:3.
16. Minozzi S, Saulle R, De Crescenzo F, Amato L. Psychosocial interventions for psychostimulant misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016.
17. Saitz R, Palfai TP, Cheng DM, Alford DP, Bernstein JA, Lloyd-Travaglini CA, Meli SM, Chaisson CE, Samet JH. Screening and brief intervention for drug use in primary care: the ASPIRE randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(5):502-13.
18. Soyka M, Mutschler J. Treatment-refractory substance use disorder: Focus on alcohol, opioids, and cocaine. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2016;70:148-61.
19. Marzbani H, Marateb HR, Mansourian M. Neurofeedback: A Comprehensive Review on System Design, Methodology and Clinical Applications. *Basic and clinical neuroscience*. 2016;7(2):143-58.
20. Chen Z, Wang Y, Wang R, Xie J, Ren Y. Efficacy of Acupuncture for Treating Opioid Use Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. 2018;3724708.

#### 4.7.1. Opioïdes

Le TAO en dosage suffisant réduit efficacement l'usage des opioïdes illicites, bien que le taux de patients atteignant l'abstinence soit modeste [1]. La diacétylmorphine (héroïne) est plus efficace que la méthadone [2], qui l'est plus que les approches non pharmacologiques [3]. Un dosage élevé de méthadone agit aussi plus efficacement que des dosages plus faibles [4], même si le dosage individuel, très variable, est déterminant dans la pratique. La méthadone et la buprénorphine présentent une efficacité comparable lorsque le dosage est approprié [5]. La MDLP a une efficacité comparable à celle de la méthadone sur la réduction de la consommation d'opioïdes, mais présente un meilleur effet anti-craving et moins d'effets cardiaques indésirables [6].

#### Références

1. Soyka M, Strehle J, Rehm J, Bühringer G, Wittchen HU. Six-Year Outcome of Opioid Maintenance Treatment in Heroin-Dependent Patients: Results from a Naturalistic Study in a Nationally Representative Sample. *European addiction research*. 2017:97-105.
2. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(12):Cd003410.
3. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(3).
4. Faggiano F, Vigna TF, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. Faggiano F, Vigna Taglianti F, Versino E, Lemma P. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence *The Cochrane Database of Systematic Reviews* : Reviews 2003 Issue 3 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI : 10.1002/14651858.CD0022. 2003.
5. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD002207.
6. Klimas J, Gorfinkel L, Giacomuzzi SM, Ruckes C, Socias ME, Fairbairn N, Wood E. Slow release oral morphine versus methadone for the treatment of opioid use disorder. *BMJ open*. 2019;9(4):025799.

#### 4.7.2. Alcool

La consommation problématique d'alcool ou la dépendance (AUD Alcohol Use Disorder) sont très répandues et liées à des taux élevés de morbidité et de mortalité. En raison notamment des interactions avec les opioïdes et de l'hépatotoxicité, l'AUD a une grande importance dans le TAO [1-

3]. Au cours des quinze dernières années, la consommation d'alcool des patients sous TAO en Suisse a augmenté, et le traitement semble n'avoir aucun effet direct sur cette consommation [3,4].

Le sevrage de l'alcool est potentiellement léthal et doit être effectué avec prudence, le risque étant à évaluer sur une échelle standardisée. Le traitement pharmacologique standard est réalisé avec des benzodiazépines [5].

Le disulfirame, l'acamprosate, la naltrexone et le nalméfène sont autorisés pour le traitement pharmacologique de l'AUD, mais les deux derniers sont contre-indiqués chez les patients sous TAO. Le traitement par disulfirame de personnes dépendantes à l'alcool est controversé, la littérature n'apporte qu'une preuve limitée de son efficacité dans un cadre non contrôlé. Il semble que le disulfirame réduise l'usage concomitant de cocaïne. Au vu de son profil de sécurité, de l'adhérence et, avant tout, de l'approche aversive du traitement lui-même, l'utilisation du disulfirame est controversée [6].

L'acamprosate réduit efficacement le besoin impérieux d'alcool (*craving*), sa consommation et il prévient les rechutes [6,7], mais il n'existe aucune étude sur les patients sous TAO. Le baclofène, autorisé en France uniquement, présente des résultats contrastés, même s'il semble avoir une influence sur les comorbidités psychiques [6-9].

Le cannabidol (CBD) est cité dans une revue récente comme un médicament alternatif permettant de réduire efficacement la consommation d'alcool [10].

Au vu de la fréquence de l'usage concomitant et des multiples interactions [11,12], il semble logique et nécessaire d'intégrer au TAO les interventions psychosociales et pharmacologiques visant à réduire la consommation d'alcool, même si les preuves scientifiques font encore défaut [12].

## Références

1. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *Jama*. 2018;320(8):815-24.
2. Herdener M, Dursteler KM, Seifritz E, Nordt C. Changes in substance use in patients receiving opioid substitution therapy and resulting clinical challenges: a 17-year treatment case register analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):302-9.
3. Falcato LM, Dampz M, Bruggmann P. Alcohol in opioid maintenance treatment - Between therapeutic risk, individual wellbeing, and public health. *Sucht*. 2013;59(1):7-16.
4. Srivastava A, Kahan M, Ross S. The effect of methadone maintenance treatment on alcohol consumption: a systematic review. *Journal of substance abuse treatment*. 2008;34(2):215-23.
5. Klein JW. Pharmacotherapy for Substance Use Disorders. *The Medical Clinics of North America*. 2016;100(4):891-910.
6. Soyka M, Mutschler J. Treatment-refractory substance use disorder: Focus on alcohol, opioids, and cocaine. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2016;70:148-61.
7. Mason BJ, Leher P. Acamprosate for alcohol dependence: a sex-specific meta-analysis based on individual patient data. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2012;36(3):497-508.
8. Agabio R, Leggio L. Baclofen in the Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder and Other Mental Health Disorders. *Frontiers in psychiatry*. 2018;9:464.
9. Minozzi S, Saulle R, Rösner S. Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(11).
10. De Ternay J, Naassila M, Nourredine M, Louvet A, Bailly F, Sescousse G, et al. Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:627.
11. Singh AK. Alcohol Interaction with Cocaine, Methamphetamine, Opioids, Nicotine, Cannabis, and gamma-Hydroxybutyric Acid. *Biomedicine*. 2019;7(1).
12. Klimas J, Field CA, Cullen W, O'Gorman CS, Glynn LG, Keenan E, et al. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users: Cochrane Review. *Systematic reviews*. 2013;2:3.

### 4.7.3. Tabac

Plus de 80 % des personnes sous TAO fument [1]. Chez les fumeurs, la dépendance aux opioïdes est liée à une prévalence élevée et une forte dépendance à la nicotine [2]. Il existe un effet d'interaction entre l'action des opioïdes et de la nicotine [3,4], et une association entre le tabagisme et l'usage de cocaïne ainsi que d'autres substances [5,6]. Malgré une prévalence environ trois fois plus élevée dans ce groupe que dans la population générale, la dépendance à la nicotine est rarement traitée dans le cadre d'un TAO [7,8].

La fumée, l'un des principaux facteurs de risque de plusieurs maladies cardiovasculaires, respiratoires et de cancers [9], est en outre un facteur prédictif essentiel de la santé physique des patients sous TAO [10]. En Suisse, plus d'un quart de ces patients souffrent de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) [11].

Les programmes d'aide à l'arrêt du tabagisme dans le cadre de TAO sont viables et efficaces, notamment concernant la réduction du tabagisme, mais le taux d'abstinence à long terme reste faible [12-14].

L'intervention à court terme est efficace [15], mais les approches basées sur l'entretien motivationnel n'ont pas fait leurs preuves [15,16].

Les cigarettes électroniques sont plus efficaces que les traitements de substitution nicotinique [17,18]. Le soutien comportemental, en séance ou par téléphone, augmente les chances de succès [18,19]. Le traitement à la varénicline augmente plus les chances d'abstinence à long terme que le bupropion ou la substitution nicotinique [20]. Les risques pour la santé sont proportionnels au taux de goudron [21].

### Références

1. Guydish J, Passalacqua E, Pagano A, Martinez C, Le T, Chun J, Tajima B, Docto L, Garina D, Delucchi K. An international systematic review of smoking prevalence in addiction treatment. *Addiction* (Abingdon, England). 2016;111(2):220-30.
2. Parker MA, Streck JM, Sigmon SC. Associations between opioid and nicotine dependence in nationally representative samples of United States adult daily smokers. *Drug and alcohol dependence*. 2018;186:167-70.
3. Elkader AK, Brands B, Selby P, Sproule BA. Methadone-nicotine interactions in methadone maintenance treatment patients. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2009;29(3):231-8.
4. Norman H, D'Souza MS. Endogenous opioid system: a promising target for future smoking cessation medications. *Psychopharmacology*. 2017;234(9-10):1371-94.
5. Harrell PT, Montoya ID, Preston KL, Juliano LM, Gorelick DA. Cigarette smoking and short-term addiction treatment outcome. *Drug and alcohol dependence*. 2011;115(3):161-6.
6. Goodwin RD, Sheffer CE, Chartrand H, Bhaskaran J, Hart CL, Sareen J, Bolton J. Drug use, abuse, and dependence and the persistence of nicotine dependence. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2014;16(12):1606-12.
7. Nahvi S, Blackstock O, Sohler NL, Thompson D, Cunningham CO. Smoking cessation treatment among office-based buprenorphine treatment patients. *Journal of substance abuse treatment*. 2014;47(2):175-9.
8. Richter KP, Hunt JJ, Cupertino AP, Garrett S, Friedmann PD. Understanding the drug treatment community's ambivalence towards tobacco use and treatment. *International Journal of Drug Policy*. 2012;23(3):220-8.
9. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>.
10. Palis H, Marchand K, Karamouzian M, MacDonald S, Harrison S, Guh D, Lock K, Brissette S, Anis AH, Krausz M, Marsh DC, Schechter MT, Oviedo-Joekes E. The association between nicotine dependence and physical health among people receiving injectable diacetylmorphine or hydromorphone for the treatment of chronic opioid use disorder. *Addictive behaviors reports*. 2018;7:82-9.
11. Grischott T, Falcato L, Senn O, Puhan MA, Bruggmann P. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among opioid-dependent patients in agonist treatment. A diagnostic study. *Addiction* (Abingdon, England). 2019.

12. Cooperman NA, Lu SE, Richter KP, Bernstein SL, Williams JM. Pilot Study of a Tailored Smoking Cessation Intervention for Individuals in Treatment for Opioid Dependence. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2018;20(9):1152-6.
13. Stein MD, Anderson BJ, Niaura R. Smoking cessation patterns in methadone-maintained smokers. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2007;9(3):421-8.
14. Okoli CT, Khara M, Procyshyn RM, Johnson JL, Barr AM, Greaves L. Smoking cessation interventions among individuals in methadone maintenance: a brief review. *Journal of substance abuse treatment*. 2010;38(2):191-9.
15. DiClemente CC, Corno CM, Graydon MM, Wiprovnick AE, Knoblach DJ. Motivational interviewing, enhancement, and brief interventions over the last decade: A review of reviews of efficacy and effectiveness. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*. 2017;31(8):862-87.
16. Lindson N, Thompson TP, Ferrey A, Lambert JD, Aveyard P. Motivational interviewing for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;7:Cd006936.
17. Cox S, Dawkins L, Doshi J, Cameron J. Effects of e-cigarettes versus nicotine replacement therapy on short-term smoking abstinence when delivered at a community pharmacy. *Addictive behaviors reports*. 2019;10:100202.
18. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Wu Q, McRobbie HJ. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(7):629-37.
19. Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, Wheat H, Fanshawe TR. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;6:Cd009670.
20. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(5).
21. Lee PN. Tar level of cigarettes smoked and risk of smoking-related diseases. *Inhalation Toxicology*. 2018;30(1):5-18.

#### 4.7.4. Cocaïne

L'usage de cocaïne en TAO est fréquent et présente une association positive avec l'usage concomitant d'héroïne [1].

La consommation régulière de cocaïne peut réduire la concentration plasmatique de la méthadone [2], alors que l'infection au VIH ou son traitement peut limiter l'effet de la cocaïne sur la méthadone [3] ; la cocaïne ne modifie pas la concentration plasmatique de la buprénorphine [3].

La consommation concomitante de cocaïne et d'alcool a pour effet d'augmenter la concentration plasmatique de la cocaïne et de produire le métabolite psychoactif cocaéthylène, dont la demi-vie est 3 à 5 fois plus longue que celle de la cocaïne [4].

L'usage excessif de cocaïne peut générer un large spectre d'effets indésirables systémiques, notamment cardio-vasculaires, [5] et se traduire par des complications neuropsychiatriques [4,6].

Les approches psychosociales constituent le traitement de première intention des troubles provoqués par la cocaïne ; selon la littérature américaine, la combinaison de *contingency management* et de *community reinforcement* est tout aussi efficace que la thérapie cognitive comportementale (TCC), la récompense inconditionnelle et le modèle des 12 étapes [7]. Il est difficile de déterminer jusqu'à quel point l'efficacité des programmes étudiés et les différences constatées dépendent du contexte socioculturel. Les programmes fondés sur l'entretien motivationnel peuvent également avoir un impact positif [8].

Les traitements pharmacologiques sont généralement inefficaces, même s'il semble que les psychostimulants, le bupropion et le topiramate peuvent augmenter la fréquence des phases d'abstinence et que les antipsychotiques favorisent la rétention [9,10]. Selon une revue récente, l'administration de N-acétylcystéine (NAC) constitue une option pharmacologique [11]. L'étude décrit également les effets positifs du cannabidiol [12,13].

## Sites Internet

- [www.praticien.addiction.ch](http://www.praticien.addiction.ch)
- <https://tinyurl.com/yybkfne5>

## Références

1. Gastberger S, Baumgartner MR, Soyka M, Quednow BB, Hulka LM, Herdener M, Seifritz E, Mutschler J. Concomitant Heroin and Cocaine Use among Opioid-Dependent Patients during Methadone, Buprenorphine or Morphine Opioid Agonist Therapy. *European addiction research*. 2019;25(4):207-12.
2. McCance-Katz EF, Jatlow P, Rainey PM. Effect of cocaine use on methadone pharmacokinetics in humans. *The American journal on addictions*. 2010;19(1):47-52.
3. Tetrault JM, McCance-Katz EF, Moody DE, Fiellin DA, Lruie BS, AT DI, Fiellin LE. The impact of recent cocaine use on plasma levels of methadone and buprenorphine in patients with and without HIV-infection. *Journal of substance abuse treatment*. 2015;51:70-4.
4. Pereira RB, Andrade PB, Valentao P. A Comprehensive View of the Neurotoxicity Mechanisms of Cocaine and Ethanol. *Neurotoxicity research*. 2015;28(3):253-67.
5. Stankowski RV, Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiovascular consequences of cocaine use. *Trends in cardiovascular medicine*. 2015;25(6):517-26.
6. Tang Y, Martin NL, Cotes RO. Cocaine-induced psychotic disorders: presentation, mechanism, and management. *Journal of dual diagnosis*. 2014;10(2):98-105.
7. Minozzi S, Saule R, De Crescenzo F, Amato L. Psychosocial interventions for psychostimulant misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(9).
8. Stein MD, Herman DS, Anderson BJ. A motivational intervention trial to reduce cocaine use. *Journal of substance abuse treatment*. 2009;36(1):118-25.
9. Castells X, Cunill R, Pérez-Mañá C, Vidal X, Capellà D. Psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(9).
10. Chan B, Kondo K, Freeman M, Ayers C, Montgomery J, Kansagara D. Pharmacotherapy for Cocaine Use Disorder-a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of general internal medicine*. 2019.
11. Deepmala, Slattery J, Kumar N, Delhey L, Berk M, Dean O, Spielholz C, Frye R. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2015;55:294-321.
12. Calpe-Lopez C, Garcia-Pardo MP, Aguilar MA. Cannabidiol Treatment Might Promote Resilience to Cocaine and Methamphetamine Use Disorders: A Review of Possible Mechanisms. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2019;24(14).
13. Fischer B, Kuganesan S, Gallassi A, Malcher-Lopes R, van den Brink W, Wood E. Addressing the stimulant treatment gap: A call to investigate the therapeutic benefits potential of cannabinoids for crack-cocaine use. *The International journal on drug policy*. 2015;26(12):1177-82.

### 4.7.5. Cannabis

Après l'alcool et le tabac, le cannabis est la troisième substance psychoactive la plus utilisée au monde [1]. Concernant les effets potentiels de la consommation de cannabis, une enquête menée auprès de la population américaine montre que la différence entre consommateurs et non consommateurs a diminué en dix ans [2].

La consommation de cannabis est fréquente chez les patients sous TAO [3,4] et correspond à des besoins divers, tels que la réponse au stress, l'auto-médication pour traiter des problèmes psychiques, l'atténuation des symptômes de sevrage des opioïdes ou la recherche d'un état d'euphorie [5]. Une étude montre que la consommation de cannabis chez les patients sous TAO est souvent associée au trouble anxieux, mais n'est en général pas liée à un mauvais état de santé [4]. Le système cannabinoïde interagit étroitement avec le système opioïde [6]. L'usage de cannabis diminue la concentration plasmatique de méthadone [7].

La consommation de cannabis ne présage pas du mauvais déroulement d'un TAO [3, 5, 8, 9]. Au contraire, son effet positif est rapporté de plus en plus fréquemment et les cannaboides semblent présenter un potentiel thérapeutique pour le TAO [10-12].

Les approches thérapeutiques sont en général efficaces pour réduire l'usage de cannabis, mais avec un taux d'abstinence faible et un effet limité sur le long terme, similaire à celui d'autres substances. Les thérapies cognitivo-comportementales se montrent plus efficaces que les interventions brèves [13].

Les traitements pharmacologiques sont encore expérimentaux et n'ont pas démontré leur efficacité, mais peuvent présenter des effets indésirables [14].

## Références

1. Brezing CA, Levin FR. The Current State of Pharmacological Treatments for Cannabis Use Disorder and Withdrawal. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2018;43(1):173-94.
2. Frohe T, Beseler CL, Mendoza AM, Cottler LB, Leeman RF. Perceived health, medical, and psychiatric conditions in individual and dual-use of marijuana and nonprescription opioids. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2019;87(10):859-71.
3. Hill KP, Bennett HE, Griffin ML, Connery HS, Fitzmaurice GM, Subramaniam G, Woody GE, Weiss RD. Association of cannabis use with opioid outcomes among opioid-dependent youth. *Drug and alcohol dependence*. 2013;132(1-2):342-5.
4. Shams I, Sanger N, Bhatt M, Rosic T, Luo C, Shahid H, Mouravska N, Tam SL, Hillmer A, Chawar C, D'Elia A, Hudson J, Marsh D, Thabane L, Samaan Z. The association between health conditions and cannabis use in patients with opioid use disorder receiving methadone maintenance treatment. *BJPsych open*. 2019;5(6):e91.
5. Timko C, Cucciare MA. Commentary on Socias et al. (2018): Clinical research perspectives on cannabis use in opioid agonist treatment. *Addiction (Abingdon, England)*. 2018;113(12):2259-60.
6. Scavone JL, Sterling RC, Van Bockstaele EJ. Cannabinoid and opioid interactions: implications for opiate dependence and withdrawal. *Neuroscience*. 2013;248:637-54.
7. Hallinan R, Crettol S, Agho K, Attia J, Besson J, Croquette-Krokar M, Hammig R, Deglon JJ, Byrne A, Ray J, Somogyi AA, Eap CB. Cannabis and benzodiazepines as determinants of methadone trough plasma concentration variability in maintenance treatment: a transnational study. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65(11):1113-20.
8. Epstein DH, Preston KL. Does cannabis use predict poor outcome for heroin-dependent patients on maintenance treatment? Past findings and more evidence against. *Addiction (Abingdon, England)*. 2003;98(3):269-79.
9. Zielinski L, Bhatt M, Sanger N, Plater C, Worster A, Varenbut M, Daiter J, Pare G, Marsh DC, Desai D, MacKillop J, Steiner M, McDermid Vaz S, Thabane L, Samaan Z. Association between cannabis use and methadone maintenance treatment outcomes: an investigation into sex differences. *Biology of sex differences*. 2017;8:8.
10. Scavone JL, Sterling RC, Weinstein SP, Van Bockstaele EJ. Impact of cannabis use during stabilization on methadone maintenance treatment. *The American journal on addictions*. 2013;22(4):344-51.
11. Socias ME, Wood E, Lake S, Nolan S, Fairbairn N, Hayashi K, Shulha HP, Liu S, Kerr T, Milloy MJ. High-intensity cannabis use is associated with retention in opioid agonist treatment: a longitudinal analysis. *Addiction (Abingdon, England)*. 2018;113(12):2250-8.
12. Kral AH, Wenger L, Novak SP, Chu D, Corsi KF, Coffa D, Shapiro B, Bluthenthal RN. Is cannabis use associated with less opioid use among people who inject drugs? *Drug and alcohol dependence*. 2015;153:236-41.
13. Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, Le Foll B, Gowing L. Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(5):Cd005336.
14. Nielsen S, Gowing L, Sabioni P, Le Foll B. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;1:Cd008940.

### 4.7.6. Drogues de synthèse

Il s'agit d'une gamme de nouvelles substances psychoactives (NSP) en augmentation et en mutation croissantes, dont certaines peuvent provoquer une forte dépendance [1,2]. Qu'il s'agisse de substances nouvellement créées ou de composés chimiques connus (y compris des médicaments) utilisés différemment, ces produits se retrouvent de plus en plus fréquemment sur le marché noir « traditionnel » [3-8].

L'usage des NSP, pour divers motifs [9], varie fortement selon la région et le contexte social (« scènes ») [10-12].

Les NSP forment le cinquième des cas cités dans les rapports de sortie d'un service résidentiel de psychiatrie générale pour adultes en Écosse durant un semestre. Il s'agit de jeunes, en général des hommes, ayant des antécédants judiciaires et plus souvent sous TAO que non-utilisateurs [13].

L'usage des NSP en TAO a été peu étudié, mais semble plutôt ressortir de raisons pratiques (en remplacement d'autres substances, facilement accessibles) que d'une préférence psychopharmacologique. L'usage préalable d'amphétamine et la gravité des symptômes psychiques ont été identifiés comme facteurs prédictifs. Les personnes s'injectant des opioïdes s'injectent aussi les NSP, contrairement aux autres consommateurs [14].

En Suisse, la prévalence est faible par rapport aux substances illicites traditionnelles [15,16] et l'expérience montre que l'usage régulier ou problématique est rare également chez les patients sous TAO. Actuellement, ceux-ci auraient plutôt tendance à consommer des médicaments psychotropes sans ordonnance. Il n'est toutefois pas exclu que, dans un futur proche, les NSP jouent un rôle de plus en plus important dans la consommation des patients sous TAO. Du fait de leurs propriétés pharmacologiques, il convient de porter une attention particulière aux agonistes opioïdes de synthèse (analogues et dérivés du fentanyl, médicaments u) [17-20] et aux benzodiazépines de synthèse (BZDS) [7].

L'usage prolongé de NSP appartenant au groupe des psychostimulants favorise l'hypertension, l'artériosclérose, l'ischémie myocardique et d'AVC [21,22].

Pour traiter la consommation excessive ou la dépendance aux NSP, il est recommandé de combiner contrôle de la consommation (journal) et psychothérapie dans le cadre d'un suivi structuré [23].

## Références

1. Miliano C, Serpelloni G, Rimondo C, Mereu M, Marti M, De Luca MA. Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS): Focus on the Rewarding and Reinforcing Properties of Cannabimimetics and Amphetamine-Like Stimulants. *Frontiers in neuroscience*. 2016;10:153.
2. Schifano F. Recent Changes in Drug Abuse Scenarios: The New/Novel Psychoactive Substances (NPS) Phenomenon. *Brain sciences*. 2018;8(12).
3. Schifano F, Orsolini L, Papanti D, Corkery J. NPS: Medical Consequences Associated with Their Intake. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2017;32:351-80.
4. Poulie CBM, Jensen AA, Halberstadt AL, Kristensen JL. DARK Classics in Chemical Neuroscience: NBOMes. *ACS chemical neuroscience*. 2019.
5. Schifano F, Napoletano F, Arillotta D, Zangani C, Gilgar L, Guirguis A, Corkery JM, Vento A. The clinical challenges of synthetic cathinones. *British journal of clinical pharmacology*. 2019.
6. Wallach J, Brandt SD. 1,2-Diarylethylamine- and Ketamine-Based New Psychoactive Substances. *Handbook of experimental pharmacology*. 2018;252:305-52.
7. Zawilska JB, Wojcieszak J. An expanding world of new psychoactive substances-designer benzodiazepines. *Neurotoxicology*. 2019;73:8-16.
8. Van Hout MC, Benschop A, Bujalski M, Dabrowska K, Demetrovics Z, Felvinczi K, Hearne E, Henriques S, Kalo Z, Kamphausen G, Korf D, Silva JP, Wiczorek L, Wersé B. Health and Social Problems Associated with Recent Novel Psychoactive Substance (NPS) Use Amongst Marginalised, Nightlife and Online Users in Six European Countries. *International journal of mental health and addiction*. 2018;16(2):480-95.
9. Soussan C, Kjellgren A. The users of Novel Psychoactive Substances: Online survey about their characteristics, attitudes and motivations. *The International journal on drug policy*. 2016;32:77-84.
10. Corkery JM, Loi B, Claridge H, Goodair C, Schifano F. Deaths in the Lesbian, Gay, Bisexual and Transgender United Kingdom Communities Associated with GHB and Precursors. *Current drug metabolism*. 2018;19(13):1086-99.
11. Palamar JJ, Barratt MJ, Ferris JA, Winstock AR. Correlates of new psychoactive substance use among a self-selected sample of nightclub attendees in the United States. *The American journal on addictions*. 2016;25(5):400-7.

12. Giorgetti R, Tagliabracci A, Schifano F, Zaami S, Marinelli E, Busardo FP. When "Chems" Meet Sex: A Rising Phenomenon Called "ChemSex". *Current neuropharmacology*. 2017;15(5):762-70.
13. Stanley JL, Mogford DV, Lawrence RJ, Lawrie SM. Use of novel psychoactive substances by inpatients on general adult psychiatric wards. *BMJ open*. 2016;6(5):e009430.
14. Kapitany-Foveny M, Farkas J, Pataki PA, Kiss A, Horvath J, Urban R, Demetrovics Z. Novel psychoactive substance use among treatment-seeking opiate users: The role of life events and psychiatric symptoms. *Human psychopharmacology*. 2017;32(3).
15. Liakoni E, Dolder PC, Rentsch KM, Liechti ME. Presentations due to acute toxicity of psychoactive substances in an urban emergency department in Switzerland: a case series. *BMC pharmacology & toxicology*. 2016;17(1):25.
16. Liakoni E, Muller S, Stoller A, Ricklin M, Liechti ME, Exadaktylos AK. Presentations to an urban emergency department in Bern, Switzerland associated with acute recreational drug toxicity. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2017;25(1):26.
17. Sharma KK, Hales TG, Rao VJ, NicDaeid N, McKenzie C. The search for the "next" euphoric non-fentanyl novel synthetic opioids on the illicit drugs market: current status and horizon scanning. *Forensic toxicology*. 2019;37(1):1-16.
18. Muller D, Neurath H, Neukamm MA, Wilde M, Despicht C, Blaschke S, Grapp M. New synthetic opioid cyclopropylfentanyl together with other novel synthetic opioids in respiratory insufficient comatose patients detected by toxicological analysis. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)*. 2019;57(9):806-12.
19. Tabarra I, Soares S, Rosado T, Goncalves J, Luis A, Malaca S, Barroso M, Keller T, Restolho J, Gallardo E. Novel synthetic opioids - toxicological aspects and analysis. *Forensic sciences research*. 2019;4(2):111-40.
20. Zawilska JB. An Expanding World of Novel Psychoactive Substances: Opioids. *Frontiers in psychiatry*. 2017;8:110.
21. Duflo J. Psychostimulant use disorder and the heart. *Addiction (Abingdon, England)*. 2019.
22. Wolfe CE, Wood DM, Dines A, Whatley BP, Yates C, Heyerdahl F, Hovda KE, Giraudon I, Dargan PI. Seizures as a complication of recreational drug use: Analysis of the Euro-DEN Plus data-set. *Neurotoxicology*. 2019;73:183-7.
23. Karila L, Billieux J, Benyamina A, Lancon C, Cottencin O. The effects and risks associated to mephedrone and methylene in humans: A review of the preliminary evidences. *Brain research bulletin*. 2016;126(Pt 1):61-7.

#### **4.7.7. Benzodiazépines BZD (y compris les médicaments Z)**

De nombreux patients sous TAO prennent également un traitement de benzodiazépines généralement prescrit contre des troubles anxieux, des troubles du sommeil ou comme substitution en cas de dépendance aux benzodiazépines, au sens d'un « traitement de prescription d'agonistes » (1–3). La prescription se fait en soupesant les risques connus sur le plan cognitif, des troubles de la mémoire, des accidents, du surdosage et de la dépendance (2,4). L'usage de benzodiazépines non prescrites est également courant (5). Il révèle parfois une automédication (5,6) et peut être associé à un dosage inadéquat des agonistes opioïdes (7).

Un petit nombre de patients développe une dépendance sévère aux benzodiazépines, avec une absorption anormalement élevée de benzodiazépines et des troubles cognitifs importants. Leur traitement est particulièrement délicat (8). Des études ont montré que l'usage concomitant de benzodiazépines était associé à un déroulement moins favorable du TAO (2,4,9). Le lien causal n'est pas complètement élucidé, dans la mesure où ces patients sont souvent plus gravement atteints (bas niveau social, usage de multiple substances, présence plus importante de comorbidités somatiques et psychiques sévères) (2,10).

Le traitement de la dépendance aux benzodiazépines consiste à stabiliser le dosage à un niveau suffisant, puis à le réduire progressivement, en y associant un soutien psychothérapeutique (11,12). Il n'existe quasiment pas d'alternatives médicamenteuses (11,13). Le traitement est en général ambulatoire et va de quelques semaines à quelques mois. Il est particulièrement important de traiter en parallèle et de manière cohérente les comorbidités psychiatriques. La seule étude à petite échelle portant sur le sevrage des benzodiazépines en milieu résidentiel n'a pas démontré d'efficacité sur leur usage concomitant à long terme (14).

Un traitement aux agonistes BZD est suggéré aux patients sous TAO qui ne parviennent pas à réduire les benzodiazépines sur la durée (8). Cette recommandation repose sur des notions théoriques et l'expérience clinique conséquente des centres et des médecins installés, mais les études de bonne qualité font défaut. Une petite étude prospective ouverte semble indiquer que cette approche est associée à une consommation concomitante de BZD plus faible par rapport à une suppression (15). Une étude rétrospective a conclu à un taux de rétention plus élevé et une mortalité plus faible par rapport aux patients ne recevant pas d'agonistes BZD pour autant que ces derniers soient sous TAO (16). Ces traitements sont soumis à une autorisation cantonale (cf. ch. 2.4).

Il est recommandé d'utiliser des benzodiazépines à diffusion lente et à longue durée d'action, comme le clonazépam, l'alprazolam à effet retard ou, malgré sa diffusion rapide, le diazépam. En cas d'insuffisance hépatique, il est recommandé d'utiliser l'oxazépam.

## Recommandations

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

## Références

1. Bramness JG, Kornør H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2007;90(2-3):203-9.
2. Eiroa-Orosa FJ, Haasen C, Verthein U, Dilg C, Schäfer I, Reimer J. Benzodiazepine use among patients in heroin-assisted vs. methadone maintenance treatment: Findings of the German randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2010;112(3):226-33.
3. Aeschbach Jachmann C, Jagsch R, Winklbaur B, Matzenauer C, Fischer G. Office-based treatment in opioid dependence: A critical survey of prescription practices for opioid maintenance medications and concomitant benzodiazepines in Vienna, Austria. *Eur Addict Res*. 2008;14(4):206-12.
4. Brands B, Blake J, Marsh DC, Sproule B, Jeyapalan R, Li S. The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *J Addict Dis* [Internet]. 2008;27(3):37-48.
5. Vogel M, Knöpfli B, Schmid O, Prica M, Strasser J, Prieto L, et al. Treatment or "high": Benzodiazepine use in patients on injectable heroin or oral opioids. *Addict Behav*. 2013;38(10):2477-84.
6. Elsner H. „Beigebrauch“ von Benzodiazepinen in der Methadonsubstitution: medizinisch korrekte Selbstmedikation gegen die Methadonassozierten Schlafstörungen? *Suchttherapie*. 2006;7(1):8-12.

7. Heikman PK, Ojanperä IA. Inadequate Dose of Opioid-agonist Medication is Related to Misuse of Benzodiazepines. *Addict Disord Their Treat.* 2009;8(3):145–53.
8. Liebrecht M, Boesch L, Stohler R, Caflisch C. Agonist substitution—a treatment alternative for high-dose benzodiazepine-dependent patients? *Addiction.* 2010;105(11):1870–4.
9. Specka M, Bonnet U, Heilmann M, Schifano F, Scherbaum N. Longitudinal patterns of benzodiazepine consumption in a German cohort of methadone maintenance treatment patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2011;26(6):n/a–n/a.
10. Vogel M, Dürsteler-MacFarland KM, Walter M, Strasser J, Fehr S, Prieto L, et al. Prolonged use of benzodiazepines is associated with childhood trauma in opioid-maintained patients. *Drug Alcohol Depend.* 2011;119(1–2):93–8.
11. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, Young RM. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: A meta-analysis. *Addiction.* 2009;104(1):13–24.
12. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, Farrell MF, Donnelly-Swift E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; CD009652
13. Baandrup L, Ebdrup BH, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(1).
14. Specka M, Scherbaum N. Ergebnisse der stationären Entzugsbehandlung von Benzodiazepinen bei Methadonsubstituierten. *SUCHT* 2005;51(6):329–35.
15. Weizman T, Gekopff M, Melamed Y, Adelson M, Bleich A. Treatment of Benzodiazepine Dependence in Methadone Maintenance Treatment Patients: A Comparison of Two Therapeutic Modalities and the Role of Psychiatric Comorbidity. *Aust New Zeal J Psychiatry.* 2003;37(4):458–63.
16. Bakker A, Streef E. Benzodiazepine maintenance in opiate substitution treatment: Good or bad? A retrospective primary care case-note review. *J Psychopharmacol.* 2017;31(1):62–6.

## 4.8. Dimensions complémentaires aux médicaments agonistes dans le cadre des TAO

### 4.8.1. Aspects somatiques

La médecine interne générale occupe une place importante dans le suivi des patients sous TAO, en raison des nombreuses comorbidités somatiques chroniques [1] qui limitent de plus en plus fréquemment l'espérance de vie [1,2,3,4]. Dans l'idéal, les soins somatiques généraux et spécialisés, comme par exemple les traitements pour l'infection par le VIH ou le VHC, sont dispensés au même endroit que le TAO, ou en étroite coordination.

### Références

1. Bruggmann P, Kormann A, Meili D. Heroin substitution: an exception or an expanded feasibility for providing hepatitis treatment to drug users? *Hot Topics in Viral Hepatitis.* 2009;13:27–33.
2. Grebely J, Robaey G, Bruggmann P, Aghemo A, Backmund M, Bruneau J, Byrne J, Dalgard O, Feld JJ, Hellard M, Hickman M, Kautz A, Litwin A, Lloyd AR, Mauss S, Prins M, Swan T, Schaefer M, Taylor LE, Dore GJ. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy.* 2015;26(10):1028–38.
3. Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Krajden M, Dore GJ, Tyndall MW. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat.* 2011;18:32–41.
4. McDonald S, Hutchinson S, Bird S, Robertson C, Mills P, Graham L, Dillon J, Goldberg D. The growing contribution of hepatitis C virus infection to liver-related mortality in Scotland. *Eurosurveillance.* 2010;15.
5. Bruggmann, P, Litwin A. Models of care for the management of hepatitis C virus among people who inject drugs: One size does not fit all. *Clinical Infectious Diseases.* 2013; 57(SUPPL.2):S56–S61.

#### 4.8.1.1. Vaccinations

##### *Notions fondamentales*

Les personnes présentant une consommation problématique représentent le groupe le plus exposé aux risques de transmission d'infections virales par voie sanguine [1]. Les hépatites augmentent significativement la mortalité des patients sous TAO [2,3]. Il n'existe pas de vaccins contre le VIH ou le VHC, mais le risque de transmission et de complications de l'hépatite B peut être prévenu par la

vaccination. Comme ces patients présentent également un risque élevé d'infection par le VHA, il est recommandé d'employer le vaccin combiné contre l'hépatite A et B en l'absence d'anticorps. Le médecin traitant peut négocier un accord avec les caisses maladies pour garantir le remboursement du vaccin combiné.

Chez les patients atteints de maladies chroniques, les affections pneumococciques invasives augmentent le risque de mortalité. Celui-ci peut être réduit par la vaccination [4]. Le Plan de vaccination suisse recommande dans ce cas d'utiliser une dose unique avec PVR-13. Comme ce vaccin n'est pas remboursé chez l'adulte, il faut au préalable obtenir l'accord des caisses-maladies [5].

## Recommandations

- Vérifier le statut vaccinal au début du TAO et, le cas échéant, effectuer un rattrapage des vaccinations. En l'absence d'immunité, le vaccin combiné contre les virus des hépatites A et B est recommandé [B].
- Une dose unique de vaccin pneumococcique est recommandée pour les patients atteints des maladies suivantes : maladies pulmonaires, cardiaques et hépatites chroniques, insuffisance rénale chronique, VIH et asplénie [C].
- Le vaccin antigrippal annuel peut être recommandé en cas de maladies chroniques [C].

## Références

1. Marufu M, Williams H, Hill SL, Tibble J, Verma S. Gender differences in hepatitis C seroprevalence and suboptimal vaccination and hepatology services uptake amongst substance misusers. *J Med Virol.* 2012;84:1737-43.
2. Gibson A, Randall D, Degenhardt L. The increasing mortality burden of liver disease among opioid-dependent people: cohort study. *Addiction.* 2011;106:2186-92.
3. Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis.* 2011;31:331-9.
4. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD000422.
5. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen. Schweizerischer Impfplan 2019. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2019

### 4.8.1.2. Traitements de l'hépatite C et de l'infection par le VIH

#### *Notions fondamentales*

Les infections par le VIH et le VHC sont courantes chez les personnes avec une dépendance aux opioïdes. Les patients sous TAO devraient donc se faire dépister chaque année contre le VIH (test combiné) et l'hépatite C (anticorps du VHC, si résultat positif, ARN du VHC). Après la guérison, spontanée ou médicamenteuse, de l'hépatite C, il est recommandé de procéder au dépistage annuel d'une éventuelle réinfection en déterminant l'ARN du VHC. L'indication pour le traitement antiviral est la même qu'en l'absence de dépendance. Les aspects pratiques visant à améliorer l'adhérence au traitement, telle que la prise unique quotidienne des médicaments, éventuellement sous contrôle (directly observed therapy, DOT), doivent être pris en compte. Il est préconisé de suivre des programmes de soins intégrés et interdisciplinaires [1].

Le taux de succès du traitement est équivalent chez les personnes dépendantes et non dépendantes [2,3]. La consommation d'alcool et de substances par voie intraveineuse ne constitue pas une contre-

indication au traitement antiviral [4-6]. L'indication doit être posée individuellement en fonction de l'adhérence, des risques éventuels d'interaction et des possibilités en matière de soutien.

### Recommandations

- Les patients sous TAO devraient se faire dépister chaque année contre le VIH (test combiné) et l'hépatite C (anticorps du VHC, si résultat positif, ARN du VHC). Après la guérison, spontanée ou médicamenteuse, de l'hépatite C, il est recommandé de procéder au dépistage annuel d'une éventuelle réinfection en déterminant l'ARN du VHC.
- L'indication, le déroulement et le suivi des traitements antiviraux relèvent d'un médecin expérimenté dans le domaine du VIH et de l'hépatite C ou s'effectuent en collaboration avec un infectiologue/hépatologue [C].
- Autant que possible, le traitement antiviral doit être intégré au TAO et conduit dans un cadre interdisciplinaire [C].

#### 4.8.1.2.1. Particularités du traitement du VIH

##### *Notions fondamentales*

Environ 10 % des patients sous TAO sont infectés par le VIH. Seuls un petit nombre des médicaments antiviraux actuels influencent le métabolisme de la méthadone, mais pas celui de la buprénorphine, de la diacétylmorphine ou de la morphine. À l'inverse, aucun opioïde n'influence significativement la métabolisation des antiviraux [8,9]. Toutefois, il existe un risque d'interaction entre les médicaments antiviraux et les nombreux médicaments fréquemment prescrits aux patients sous TAO.

L'administration régulière des médicaments antiviraux est extrêmement importante en raison du risque que des résistances se développent en cas d'interruption [10].

### Recommandations

- Chaque personne séropositive doit se voir proposer un traitement antiviral. Introduire rapidement le traitement améliore le pronostic et prévient la propagation du virus [A].
- En cas de doute sur la fiabilité du patient, envisager la remise journalière du traitement antiviral sous observation directe (DOT = Directly Observed Therapy), en même temps que la remise des agonistes opioïdes [B].
- Administrer une dose fixe de médicaments antiviraux combinés sous forme de prise quotidienne unique (comprimé) favorise l'adhérence au traitement et augmente les chances de succès [A].

##### *Sites Internet*

- Recommandations de l'EACS pour le traitement des adultes infectés par le VIH : [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_9.0-german.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-german.pdf)
- <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-9.0-french.pdf>
- [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)
- <http://www.hiv.ch>

#### 4.8.1.2.2. Particularités du traitement de l'hépatite C

##### **Notions fondamentales**

L'hépatite C chronique est une des affections somatiques les plus courantes chez les personnes dépendantes. La prévalence en Suisse s'élève à 57 % [7, 11]. La morbidité et la mortalité résultant de l'hépatite C sont en augmentation [12-14], mais le nombre des consommateurs de substances psychotropes qui bénéficient du traitement est faible [15]. En dépit de son coût élevé, le traitement de l'hépatite C des usagers est rentable en termes de coûts-efficacité par rapport aux conséquences liées à l'absence de traitement [11] et a un effet significatif sur la prévalence [16-17].

La dernière génération des médicaments est très efficace contre tous les génotypes. Le traitement dure en général de 8 à 12 semaines et a moins d'effets indésirables que les précédents traitements basés sur l'interféron [18]. Les taux de guérison dépassent 95 % [3]. La guérison de l'hépatite C ne protège cependant pas d'une nouvelle infection par le VHC [19-21]. Les patients doivent en être dûment informés avant d'entreprendre un traitement [22].

##### **Recommandations**

- Pour des raisons épidémiologiques et de santé publique, le traitement de l'hépatite C doit être envisagé chez toute personne infectée par le VHC [A].
- Avant de débiter un traitement, tous les patients doivent être informés du risque de réinfection et des moyens de l'éviter [A].

##### **Sites Internet**

- Directives de l'OFSP relatives à l'hépatite C  
<https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/infektionskrankheiten/hepatitis-c/richtlinien-hepatitis-c-drogen.pdf.download.pdf/richtlinien-hepatitis-c-drogen-fr.pdf>
- Directives de la SASL relatives au traitement de l'hépatite C :  
[https://sasl.unibas.ch/guidelines/SASL-SSI\\_EOS\\_Aug2018.pdf](https://sasl.unibas.ch/guidelines/SASL-SSI_EOS_Aug2018.pdf)
- Directives de l'EASL relatives à la gestion de l'infection au VHC :<https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepC-English-report.pdf>
- [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)
- [www.hepatitis-schweiz.ch](http://www.hepatitis-schweiz.ch)

##### **Références**

1. Grebely J, Robaey G, Bruggmann P, Aghemo A, Backmund M, Bruneau J, Byrne J, Dalgard O, Feld J, Hellard M, Hickman M, Kautz A, Litwin A, Lloyd A, Mauss S, Prins M, Swan T, Schaefer M, Taylor L, Dore G. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *International Journal of Drug Policy*. 2015; 26:1028-1038.
2. Dore, G.J., et al., Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*, 2016. 165(9): p. 625-634.
3. Scherz N, Brunner N, Bruggmann P. Direct-acting antivirals for hepatitis C in patient in opioid substitution treatment and heroin assisted treatment: real-life data. *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):726.
4. Grebely J, Robaey G, Bruggmann P, Aghemo A, Backmund M, Bruneau J, Byrne J, Dalgard O, Feld JJ, Hellard M, Hickman M, Kautz A, Litwin A, Lloyd AR, Mauss S, Prins M, Swan T, Schaefer M, Taylor LE, Dore GJ. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy*. 2015;26(10):1028-38.

5. Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggmann P, Hajarizadeh B, Amin J, Bruneau J, Hellard M, Litwin AH, Marks P, Quiene S, Siriragavan S, Applegate TL, Swan T, Byrne J, Lacalamita M, Dunlop A, Matthews GV, Powis J, Shaw D, Thurnheer MC, Weltman M, Kronborg I, Cooper C, Feld JJ, Fraser C, Dillon JF, Read P, Gane E, Dore GJ. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(3):153-161.
6. Tsui JI, Williams E, Green PK, Berry K, Su F, Ioannou GN. Alcohol use and hepatitis C virus treatment outcomes among patients receiving direct antiviral agents. *Drug Alcohol Depend*. 2016;169:101-109.
7. Cominetti F, Dubois-Arber F, Gervasoni JP, Schaub M, Monnat M. Analyse der Hepatitis-C Situation bei den drogenkonsumierenden Personen in der Schweiz. 2014; Institut universitaire de médecine sociale et préventive Lausanne.
8. Altice FL, Kamarulzaman A, Soriano VV, Schechter M, Friedland GH. Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. *Lancet*. 2010;376:367-87.
9. McCance-Katz EF, Mandell TW. Drug interactions of clinical importance with methadone and buprenorphine. *Am J Addict*. 2010;19:2-3.
10. Mohd Salleh NA, Richardson L, Kerr T, Shoveller J, Montaner J, Kamarulzaman A, Milloy MJ. A Longitudinal Analysis of Daily Pill Burden and Likelihood of Optimal Adherence to Antiretroviral Therapy Among People Living With HIV Who Use Drugs. *J Addict Med*. 2018;12(4):308-314.
11. Bruggmann P, Blach S, Deltenre P, Fehr J, Kouyos R, Lavanchy D, Müllhaupt B, Rauch A, Razavi H, Schmid P, Semela D, Stoeckle M, Negro F. Hepatitis C virus dynamics among intravenous drug users suggest that an annual treatment uptake above 10% would eliminate the disease by 2030. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:14543.
12. Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Kraiden M, Dore GJ, Tyndall MW. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat*. 2011;18:32-41.
13. Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis*. 2011;31:331-9.
14. John-Baptiste A, Varenbut M, Lingley M, Nedd-Roderique T, Teplin D, Tomlinson G, Daiter J, Krahn M. Treatment of hepatitis C infection for current or former substance abusers in a community setting. *J Viral Hepat*. 2009;16:557-67.
15. Bregenzer A, Conen A, Knuchel J, Friedl A, Eigenmann F, Näf M, Ackle P, Roth M, Fux CA. Management of hepatitis C in decentralised versus centralised drug substitution programmes and minimally invasive point-of-care tests to close gaps in the HCV cascade. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:14544.
16. Hajarizadeh B, Grebely J, Martinello M, Matthews GV, Lloyd AR, Dore GJ. Hepatitis C treatment as prevention: evidence, feasibility, and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(4):317-327.
17. Grebely J, Dore G. Treatment of HCV in Persons Who Inject Drugs: Treatment as Prevention. *Clinical Liver Disease*. 2017; 9(4):77-80
18. Müllhaupt B, Fehr J, Moradpour D, Rauch A. Treatment of Chronic Hepatitis C - November 2017 Update SASL-SSI Expert Opinion Statement. 2017.
19. Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, George S, McQuaid R, Kim M, Shen H, Monto A. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug Alcohol Depend*. 2008;93:148-54.
20. Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, Gallagher L, Kraiden M, Dore GJ, Duncan F, Conway B. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1281-4.
21. Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, Rawlinson W, Kaldor J, Lloyd A, Hellard M, Dore GJ, White PA; ATAC Study Group. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology*. 2012;55:1058-69.
22. Martinello, M., et al., Strategies to Reduce Hepatitis C Virus Reinfection in People Who Inject Drugs. *Infect Dis Clin North Am*, 2018. 32(2): p. 371-393.

### **4.8.1.3. Antalgie**

#### ***Notions fondamentales***

De nombreux patients dépendants aux opioïdes souffrent de douleurs chroniques. Un traitement prolongé avec des opioïdes conduit souvent à une hyperalgie et une tolérance croisée pour l'effet analgésique d'autres opioïdes [1]. La méthadone et la buprénorphine administrées sur le long terme aux dosages nécessaires pour le TAO ne présentent plus d'effets antalgiques (tolérance). En cas d'augmentation du dosage pour atteindre un effet antalgique, l'action analgésique est

significativement plus courte que l'effet inhibiteur sur les symptômes de manque. La douleur agit comme un antagoniste des opioïdes. Par conséquent, les douleurs protègent du risque d'une dépression respiratoire en cas de prise supplémentaire d'opioïdes.

Un traitement antalgique inadéquat augmente le risque d'une reprise de l'usage d'opiacés illicites, tandis qu'une antalgie opioïde adéquate le réduit. En cas de douleurs chroniques, les traitements non pharmacologiques revêtent une grande importance. Par ailleurs, il convient d'envisager les antidépresseurs et les anticonvulsants. Malgré le manque de données fiables, l'emploi de cannabinoïdes est aussi envisageable, même si ces derniers sont soumis à autorisation fédérale (OFSP) et cantonale et qu'ils ne sont en général pas remboursés par les caisses-maladie [2,3].

## Recommandations

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

## Références

1. Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W. Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy. *J Pain*. 2012;13:401-9.
2. Yanes JA, McKinnell ZE, Reid MA, Busler JN, Michel JS, Pangelinan MM, Sutherland MT, Younger JW, Gonzalez R, Robinson JL. Effects of cannabinoid administration for pain: A meta-analysis and meta-regression. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2019;27(4):370-382.
3. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/ausnahmebewilligungen-verbotene-betaeubungsmittel/ausnahmebewilligungen-beschaenkte-medizinische-anwendung.html>

## 4.8.2. Dimensions psychiques et sociales

### 4.8.2.1. Traitement des troubles psychiques et des problèmes sociaux

Le double diagnostic, défini comme la comorbidité d'une maladie de l'addiction et d'autres troubles psychiques (dépression, anxiété, TDAH, SSPT, troubles de la personnalité, etc.) est fréquent [1,2,3].

Les troubles psychiques peuvent être à l'origine de la dépendance (automédication, contrôle des affects), survenir comme conséquence ou de manière indépendante. Souvent, à long terme, il n'est plus possible de différencier les causes et les conséquences. Le diagnostic des troubles psychiques est difficile en cas de dépendance aux opioïdes. Souvent, il n'est possible que lorsque les patients ont atteint une certaine stabilisation au cours d'un TAO ou d'un traitement à visée d'abstinence.

Les comorbidités psychiatriques et les difficultés sociales peuvent augmenter, disparaître ou apparaître tout au long de la dépendance aux opioïdes. Les méta-analyses n'ont jusqu'à ce jour pas montré que les approches psychothérapeutiques standards (dénommées thérapies psychosociales dans la littérature) étaient plus efficaces qu'un TAO standard pour diminuer la consommation de substances ou améliorer la santé psychique. Les auteurs attirent pourtant l'attention sur certains aspects méthodologiques qui empêchent d'aboutir à un jugement sans équivoque [4,5].

L'expérience importante dont la Suisse dispose en matière de TAO permet de conclure que, pour des atteintes psychiques analogues, les patients motivés et stabilisés sur le plan du TAO et les patients non dépendants suivent les traitements psychiques et psychothérapeutiques de manière comparable.

Le lien de confiance et l'approche motivationnelle (motivational interviewing) peuvent favoriser les conditions de ces interventions [5,6]. L'approche intégrée des traitements de la dépendance et des troubles psychiques requiert un certain pragmatisme et une adaptation individuelle [7,8]. Les traitements psychopharmacologiques peuvent être prescrits de manière judicieuse et se montrer efficaces, en tenant compte des interactions (CYP450, QTc, etc.) avec les agonistes et les autres médicaments prescrits et l'usage concomitant de substances [7].

L'usage de substances illicites et la dépendance sont souvent associés à des problèmes sociaux très complexes (chômage, absence de domicile fixe, niveau de formation limité, violence, criminalité, dettes, migration, stigmatisation, etc.) et à l'exclusion. Cette réalité peut empêcher le rétablissement complet et l'atteinte des objectifs du traitement [9,10,11]. L'usage de substances peut être la conséquence ou la cause de l'exclusion sociale : la consommation problématique de substances peut détériorer les conditions de vie, mais la marginalisation sociale peut aussi conduire à leur usage. Le lien entre l'usage de substances et l'exclusion sociale n'est cependant pas inéluctable. Toutes les personnes dépendantes ou ayant une consommation abusive ne sont pas exclues socialement, même si un statut socio-économique élevé réduit le risque de décès [12].

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

L'obligation de suivre des traitements complémentaires et des interventions sociales ne constitue aucun avantage en termes de rétention ou d'adhérence [18,19]. Dans certaines circonstances, une telle approche peut même être contre-productive lorsque les patients ne souhaitent pas se conformer à ces exigences [20].

Les connaissances sont insuffisantes pour justifier que le TAO inclue obligatoirement des interventions médicales et sociales. Les personnes avec une dépendance qui ne peuvent recourir à un soutien additionnel ou qui ne le souhaitent pas doivent pouvoir bénéficier de la seule thérapie agoniste pharmacologique, dans la mesure où la sécurité médicale est assurée (cf. ch. 1.4)

Il peut être judicieux d'inclure la famille et l'environnement proche du patient, d'un commun accord avec ce dernier. Les groupes d'entraide, la mise à disposition de matériel d'information voire même, lorsque c'est indiqué, des consultations avec la famille, sont recommandés [19,21].

## Recommandations

- Les problèmes sociaux et les troubles psychiques doivent être recherchés et diagnostiqués au début du TAO et tout au long du traitement [BPC].
- Outre le TAO, les patients doivent pouvoir au besoin disposer d'une large palette de traitements psychiatriques/psychothérapeutiques et de soutien social, avec un accès facilité [BPC].
- Les objectifs du traitement sont fixés en accord avec les patients et peuvent fortement évoluer au fil du temps [BPC].
- Il est recommandé de se coordonner avec les professionnels de l'aide sociale (services sociaux, de consultations, d'assainissement des finances, programmes d'occupation et d'intégration, etc.) et les psychiatres/psychothérapeutes [BPC].
- En concertation avec le patient, le médecin peut résoudre des problèmes sociaux de moindre envergure (accords avec l'employeur/le bailleur, par ex.) [C].
- Compte tenu des interactions pharmacologiques, les traitements psychiatriques/psychothérapeutiques se déroulent de manière comparable chez les patients avec ou sans dépendance [BPC].
- Les patients ne pouvant pas ou ne souhaitant pas d'autres mesures de soutien doivent aussi pouvoir bénéficier d'un TAO [BPC].
- Tous les patients dépendants sous TAO n'ont pas besoin d'autres mesures de soutien médical (somatique ou psychiatrique/psychothérapeutique) ou social [C].
- Si nécessaire, de l'aide sera aussi proposée ou fournie à la famille et à l'encadrement des personnes directement concernées [BPC].

## Références

1. Rosic T, Naji L, Bawor M, Dennis BB, Plater C, Marsh DC, Thabane L, Samaan Z. The impact of comorbid psychiatric disorders on methadone maintenance treatment in opioid use disorder: a prospective cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1399-1408.
2. Naji L, Burns Dennis B, Bawor M, Varenbut M, Daiter J, Plater C, Pare G, Marsh DC, Worster A, Desai D, MacKillop J, Thabane L, Samaan Z. The association between age of onset of opioid use and comorbidity among opioid dependent patients receiving methadone maintenance therapy. *Addiction Science & Clinical Practice*. 2017;12:9
3. Mancino M, Curran G, Han C, Allee E, Humphreys K, Booth BM. Predictors of attrition from a national sample of methadone maintenance patients. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36(3):155-160.
4. Hunt GE, Siegfried N, Morley K, Sitharthan T, Cleary M. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 ;3(10):CD001088
5. Sean Grant S, Eric R. Pedersen ER, Osilla KC, Kulesza M, D'Amico EJ. Reviewing and interpreting the effects of brief alcohol interventions: comment on a Cochrane review about motivational interviewing for young adults. *Addiction*. 2015 ;111,1521-1527
6. Riper H, Andersson G, Hunter SB, de Wit J, Berking M, Cuijpers P. Treatment of comorbid alcohol use disorders and depression with cognitive-behavioural therapy and motivational interviewing: a meta-analysis. *Addiction*. 2014;109(3):394-406
7. Torrens M, Mestre-Pintó JI, Domingo-Salvany A. Comorbidity of substance use and mental disorders in Europe. 2015; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
8. Dugosh K, Abraham A, Seymour B, McLoyd K, Chalk M, Festinger D. A Systematic Review on the Use of Psychosocial Interventions in Conjunction With Medications for the Treatment of Opioid Addiction. *J Addict Med*. 2016; 10(2): 91-101.
9. Hser YI, Evans E, Grella C, Ling W, Anglin D. Long-Term Course of Opioid Addiction. *Harvard Review of Psychiatry*. 2015;23(2) :76-89.
10. Marel C, Mills K, Slade T, Darke S, Ross J, Teesson M. Modelling Long-Term Joint Trajectories of Heroin Use and Treatment Utilisation: Findings from the Australian Treatment Outcome Study. *EClinicalMedicine*. 2019;10:1016

11. Aldridge RW, Story A, Hwang SW, Nordentoft M, Luchenski SA, Hartwell G, Tweed EJ, Lewer D, Katikireddi SV, Hayward AC. Morbidity and mortality in homeless individuals, prisoners, sex workers, and individuals with substance use disorders in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:241-50.
12. Cairncross ZF, Herring J, van Ingen T, Smith BT, Leece P, Schwartz B, Hohenadel K. Relation between opioid-related harms and socioeconomic inequalities in Ontario: a population-based descriptive study. *CMAJ Open*. 2018 ;18;6(4):478-485
13. Salamina G, Diecidue R, Vigna-Taglianti F, Jarre P, Schifano P, Bargagli AM, Davoli M, Amato L, Perucci CA, Faggiano F. Effectiveness of therapies for heroin addiction in retaining patients in treatment: results from the VEdeTTE study. *Subst Use Misuse*.2010;45:2076-92.
14. Kelly SM, O'Grady KE, Schwartz RP, Peterson JA, Wilson ME, Brown BS. The relationship of social support to treatment entry and engagement: The Community Assessment Inventory. *Subst Abus*. 2010;31:43-52.
15. Woodhall-Melnik JR, and Dunn JR: A systematic review of outcomes associated with participation in Housing First programs. *Hous Stud* 2016; 31: pp. 287-304.
16. Luchenski S, Maguire N, Aldridge RW, Hayward A, Story A, Perri P, Withers J, Clint S, Fitzpatrick S, Hewett N. What works in inclusion health: overview of effective interventions for marginalised and excluded populations. *Lancet*. 2018;20(391):266-280.
17. Harry Sumnall H, Brotherhood A. Social reintegration and employment: evidence and interventions for drug users in treatment. *EMCDDA Insights* 13. 2012; doi: 10.2810/72023
18. Schwartz RP, Kelly SM, O'Grady KE, et al. Randomized trial of standard methadone treatment compared to initiating methadone without counseling: 12-month findings. *Addiction*. 2012;107(5):943-952.
19. Mitchell SG, Gryczynski J, Schwartz RP, O'Grady KE, Olsen YK, Jaffe JH. A randomized trial of intensive outpatient (IOP) vs. standard outpatient (OP) buprenorphine treatment for African Americans. *Drug Alcohol Depend*. 2013;128(3):222-9.
20. Robert P. Schwartz RP, Kelly SM, Gryczynski J, Mitchell SG, O'Grady, Jaffe JH. Heroin use, HIV-risk, and criminal behavior in Baltimore: Findings from Clinical Research. *J Addict Dis*. 2015;34(0):151-161.
21. National Collaboration Centre for Mental Health. Drug misuse – Psychosocial interventions. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, editor. [National Clinical Practice Guideline 51]. 2008. London, Alden Press.

#### **4.8.2.2. TDAH (trouble du déficit de l'attention/d'hyperactivité)**

##### ***Notions fondamentales***

Les TDAH persistants chez les adultes sont fréquents chez les patients dépendants (de 14 à 44 % selon les estimations), ce qui s'accompagne d'une baisse de la qualité de vie, d'une comorbidité et d'une sévérité de l'addiction (*addiction severity*) plus importantes, avec un pronostic moins favorable [1,2].

Le diagnostic du TDAH n'est pas aisé en présence d'un trouble de l'addiction. D'une part, le diagnostic du TDAH est phénoménologique et repose cliniquement sur des informations émanant de plusieurs sources (anamnèse de l'enfance, éléments rapportés par les proches, entretiens structurés, questionnaires, etc.). D'autre part, les symptômes du TDAH et de l'addiction peuvent se chevaucher [7].

Le traitement de premier choix du TDAH chez les adultes est identique en présence ou en l'absence d'un trouble de l'addiction, à savoir un traitement pharmacologique de stimulants tels que les amphétamines, le méthylphénidate et le modafanil. Il est recommandé d'utiliser de préférence des formulations retards chez les patients présentant un trouble de l'addiction concomitant [2,3,6,7,8,9].

Dans ce dernier cas, il semble que le traitement doive être plus fortement dosé [11]. Un dosage suffisant peut avoir une influence favorable sur la consommation concomitante de cocaïne [12,13]. Le risque d'utilisation non conforme à l'indication est certes accru en présence de troubles de l'addiction concomitants, mais un traitement bien structuré peut permettre de l'éviter [5].

Si le traitement est insatisfaisant, il peut être suspendu sans symptômes de sevrage.

L'atomoxétine peut être considéré comme un traitement de seconde intention ou en renfort du traitement de stimulants. La guanfacine, un agoniste du récepteur adrénérgique alpha2A, est

autorisé uniquement pour le traitement des enfants et adolescents. Les antidépresseurs tricycliques, la venlafaxine, le bupropion et la clonidine peuvent être utilisés *off-label*, mais leur efficacité sur les symptômes du TDAH est inférieure à celles des stimulants.

Des approches non pharmacologiques peuvent être indiquées au sens d'une thérapie multimodale [7].

En ce qui concerne le méthylphénidate, la Ritaline® est autorisée uniquement pour le traitement des enfants et adolescents. Parmi les amphétamines, seule la lisdexamphétamine figure dans le Compendium Suisse des Médicaments comme stimulant de seconde intention après le méthylphénidate.

Les enfants atteints de TDAH risquent davantage de développer ultérieurement un trouble de l'addiction en l'absence de traitement du TDHA ou lorsqu'il débute tardivement. L'influence de l'environnement social semble jouer un rôle. Le traitement par les stimulants durant l'enfance n'augmente pas le risque, qui est identique à celui de la population normale [4,5,10].

## Recommandations

- La prescription de méthylphénidate et de lisdexamphétamine est également indiquée en cas de TDAH confirmé chez les adultes avec une dépendance. Il faut veiller aux différentes indications du méthylphénidate figurant dans le Compendium et aux limitations dans la liste des spécialités [B].
- En cas de résultat insatisfaisant ou d'effets indésirables gênants, il est indiqué de prescrire l'atomoxétine [B].
- Un traitement pharmacothérapeutique et psychothérapeutique (multimodal) est recommandé [B].

## Références

1. Van de Glind G, Konstenius M, Koeter MWJ, van Emmerik-van Oortmerssen K, Carpentier PJ, Kaye S, Degenhardt L, Skutle A, Franck J, Bu ET, Moggi F, Dom G, Verspreet S, Demetrovics Z, Kapitány-Fövényi M, Fatséas M, Auriacombe M, Schillinger A, Møller M, Johnson B, Faraone SV, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Allsop S, Carruthers S, Schoevers RA, Wallhed S, Barta C, Alleman P, Levin FR, van den Brink W. Variability in the prevalence of adult ADHD in treatment seeking substance use disorder patients: Results from an international multi-center study exploring DSM-IV and DSM-5 criteria. *Drug Alcohol Depend.* 2014;134:158-166.
2. Lugoboni F, Levin FR, Pieri MC, Manfredini M, Zamboni L, Somaini L, Gerra G. Co-occurring Attention Deficit Hyperactivity Disorder symptoms in adults affected by heroin dependence: Patients characteristics and treatment needs. *Psychiatry Res.* 2017; 250: 210-216.
3. Chang Z, Ghirardi L, Quinn PD, Asherson P, D'Onofrio BM, Larsson H. Risks and Benefits of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication on Behavioral and Neuropsychiatric Outcomes: A Qualitative Review of Pharmacoepidemiology Studies Using Linked Prescription Databases. *Biol Psychiatry.* 2019;86(5):335-343.
4. Steinhausen HC, Bisgaard C. Substance use disorders in association with attention-deficit/hyperactivity disorder, co-morbid mental disorders, and medication in a nationwide sample. *European Neuropsychopharmacology.* 2014; 24 (2):232-241.
5. Klassen LJ, Bilkey TS, Katzman M, Chokka P. Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder: Treatment Considerations. *Current Drug Abuse Reviews.* 2012;5(3):190-198.
6. Perugi G, Pallucchini A, Rizzato S, De Rossi P, Sani G, Maremmani AG, Pinzone V, Maremmani I. Pharmacotherapeutic strategies for the treatment of attention-deficit hyperactivity (ADHD) disorder with comorbid substance-use disorder (SUD). *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(3):343-355.
7. Crunelle CL, van den Brink W, Moggi F, Konstenius M, Franck J, Levin FR, van de Glind G, Demetrovics Z, Coetsee C, Luderer M, Schellekens A. International Consensus Statement on Screening, Diagnosis and Treatment of Substance Use Disorder Patients with Comorbid Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Addict Res.* 2018;24(1):43-5.
8. Carpentier PJ, Levin FR. Pharmacological Treatment of ADHD in Addicted Patients: What Does the Literature Tell Us? *Harv Rev Psychiatry.* 2017;25(2):50-64
9. Humphreys KL, Eng T, Lee SS. Stimulant medication and substance use outcomes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(7):740-9.

10. Kennedy TM, Howard AL, Mitchell JT, Hoza B, Arnold LE, Hechtman LT, Swanson JM, Stehli A, Molina BSG. Adult substance use as a function of growth in peer use across adolescence and young adulthood in the context of ADHD: Findings from the MTA. *Addict Behav.* 2019;99:106106.
11. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs.* 2011;25:157-69.
12. Konstenius M, Jayaram-Lindstrom N, Guterstam J, Beck O, Philips B, Franck J. Methylphenidate for attention deficit hyper-activity disorder and drug relapse in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial. *Addiction.* 2014;109:440-9.
13. Levin FR, Mariani JJ, Specker S, et al. Extended-release mixed amphetamine salts vs placebo for comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and cocaine use disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2015;72:593-602.

## 4.9. Fin du TAO

### *Notions fondamentales*

Seule une minorité de personnes dépendantes aux opioïdes parviennent chaque année à une abstinence durable. La reprise de l'usage d'opioïdes illicites après l'arrêt du TAO est très fréquente (la rechute fait partie du diagnostic de la dépendance) et la mortalité est élevée [1]. Un encadrement intensif (bilans réguliers, adhérence, suivi rapproché) accroît le succès de l'arrêt du traitement [2].

### **Recommandations**

- La volonté d'abstinence des patients doit être prise au sérieux. Leurs raisons (motivations personnelles, attentes réalistes ou espoirs irréalistes, pressions de l'entourage) doivent être explorées [BPC]. Les bénéfices et les inconvénients d'un TAO doivent être régulièrement abordés au cours du traitement [BPC].
- Il y a lieu d'aborder la question de la probabilité d'une reprise de l'usage d'opioïdes illicites et de ses risques considérables (perte de tolérance et risque accru d'overdose fatale). La prudence est donc de mise au terme d'un TAO [A].
- Il convient de vérifier avec le patient si, après le TAO, les conditions psychosociales sont suffisantes pour favoriser l'abstinence à long terme.
- Une réduction lente des médicaments agonistes opioïdes peut atténuer les signes de sevrage [B].
- La diminution doit être progressive (sur une période de plusieurs semaines ou mois) et doit être arrêtée ou suspendue lorsque des signes de déstabilisation apparaissent (reprise de l'usage concomitant de substances). Une augmentation du dosage des agonistes opioïdes peut à nouveau être nécessaire [BPC].

### **Références**

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

### 4.9.1. Méthadone

#### *Notions fondamentales*

Une baisse progressive et lente du dosage quotidien permet de mettre fin au TAO en ambulatoire et sans symptômes sévères de sevrage. L'algorithme de la réduction n'influence pas la perception subjective des patients lorsque plusieurs mois sont planifiés pour arrêter le traitement [1,2].

En pratique, il semble souvent difficile de suspendre les derniers milligrammes de méthadone. Dans ce cas, il peut être judicieux d'opter pour la buprénorphine qu'il est plus facile d'arrêter [3].

### Recommandations

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

### Références

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

### 4.9.2. MDLP

La procédure est identique à celle de la méthadone, mais du fait du dosage standardisé des gélules, les paliers de réduction sont plus grossiers.

### Recommandations

- Le dosage quotidien de morphine peut être diminué sans problème de 30 mg par semaine [BPC].
- Les fins de traitement peuvent être plus lentes ou plus rapides [BPC].
- En cas de difficulté lors des derniers 30 mg de MDLP, il est possible d'opter pour un traitement de buprénorphine qu'il est plus facile d'arrêter [BPC].

### 4.9.3. Buprénorphine

#### *Notions fondamentales*

Même si un arrêt subit de buprénorphine n'occasionne souvent aucun symptôme sévère de sevrage, une diminution lente débouche sur de meilleurs résultats [1].

## Recommandations

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

## Références

1. Katz EC, Schwartz RP, King S, Highfield DA, O'Grady KE, Billings T, Gandhi D, Weintraub E, Glovinsky D, Barksdale W, Brown BS. Brief vs. extended buprenorphine detoxification in a community treatment program: engagement and short-term outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009;35:63-7.

### 4.9.4. Diacétylmorphine

#### *Notions fondamentales*

Les dispositions légales limitent l'administration/la prise de diacétylmorphine (habituellement 2-3 fois par jour). Le dosage doit donc être élevé afin d'éviter une baisse subite de la concentration sanguine générant des symptômes de sevrage. Cette limitation complique fortement le sevrage par paliers, puisque ces symptômes apparaissent dès un seuil de dosage déterminé.

## Recommandations

- Il est recommandé de passer à un produit avec une plus longue demi-vie (méthadone, MDLP, buprénorphine) [BPC].

## 5. Situations et groupes de patients particuliers

### 5.1. Aspects liés au genre

#### *Notions fondamentales*

Les hommes et les femmes se différencient sur les plans biologiques, psychologiques et sociaux du point de vue de l'étiologie et des manifestations des troubles de l'addiction. En raison de leur métabolisme, les femmes peuvent devenir dépendantes avec des doses de substances nettement inférieures. Elles présentent plus fréquemment des troubles anxieux, dépressifs, alimentaires et des antécédents d'abus sexuels. Elles sont aussi plus fréquemment infectées par le VIH et le VHC. Leurs besoins en matière de prise en charge sont différents, en partie du fait de leur responsabilité parentale, et peuvent jouer un rôle dans l'accès au traitement.

Les données permettant de définir une prise en charge optimale spécifique au genre font encore défaut. Il est recommandé d'identifier et de prendre en compte les besoins spécifiques des hommes et des femmes, mais non de développer des programmes de TAO distincts [1].

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

#### **Recommandations**

- Le dosage optimal des agonistes opioïdes doit être déterminé sur la base de critères cliniques identiques chez les femmes et chez les hommes [BPC].

#### **Références**

1. World Health Organisation. WHO guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: WHO Press; 2009. Available from: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/opioid\\_dependence\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf).
2. Dahan A, Kest B, Waxman AR, Sarton E. Sex-specific responses to opiates: animal and human studies. *Anesthesia and analgesia*. 2008;107(1):83-95.
3. Moody DE, Fang WB, Morrison J, McCance-Katz E. Gender differences in pharmacokinetics of maintenance dosed buprenorphine. *Drug and alcohol dependence*. 2011;118(2-3):479-83.

### 5.2. Contraception

#### *Notions fondamentales*

L'aménorrhée est fréquente chez les femmes qui consomment des substances illicites. Une grossesse reste possible, car l'ovulation peut se poursuivre. Le cycle menstruel se régularise souvent sous TAO, même si les saignements restent irréguliers. Les personnes dépendantes n'utilisent en général aucun moyen de contraception. Les contraceptifs oraux n'interagissent pas avec les agonistes opioïdes.

## Recommandations

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

## 5.3. Grossesse

### *Notions fondamentales*

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

Le TAO réduit la mortalité materno-infantile, de même que les avortements spontanés et les naissances prématurées [1,2]. Couplé à une prise en charge psychosociale, il s'agit du traitement standard des troubles de l'addiction pendant la grossesse [3].

Les études ne portent pour l'instant que sur la méthadone et la buprénorphine ; toutes deux peuvent être utilisées pendant la grossesse [4]. Le taux de rétention en traitement semble meilleur avec la méthadone. Cependant, les manifestations de sevrage chez le nouveau-né sont plus faibles en cas de traitement par buprénorphine [1,5-7]. Il n'est pas recommandé de changer de médicament avant la naissance [4].

En raison de l'augmentation du volume circulatoire et des modifications métaboliques qui accélèrent la dégradation de la méthadone durant la grossesse, il est fréquemment nécessaire d'augmenter le dosage, mais pas systématiquement. La majorité des femmes semblent nécessiter une augmentation de 20 % de buprénorphine et de méthadone, surtout durant le deuxième trimestre [6,8].

Le TAO présente des bénéfices tant pour la mère que pour l'enfant, mais les conséquences sur le développement intra-utérin et la croissance de l'enfant restent en partie inexplicables [7,9,10] (cf. ch. 5.5 Troubles du développement chez l'enfant).

De par la complexité de ce type de grossesse, une prise en charge somato-psychosociale intensive est indiquée tout au long de la grossesse et après la naissance [3,6,7,11]. Les soins prénataux consistent à évaluer et traiter les comorbidités psychiatriques, la consommation d'autres substances, les maladies infectieuses, les facteurs de stress sociaux et à informer la patiente de l'importance de l'allaitement, de la contraception et du syndrome d'abstinence néonatale [12].

## Recommandations

- Le TAO doit être recommandé d'urgence en cas de grossesse [A].
- Les grossesses des futures mères dépendantes aux opioïdes sont à risque. Souvent, le suivi nécessaire ne devient possible que lorsque la mère débute le TAO [B].
- La méthadone et la buprénorphine peuvent être prescrites en cas de grossesse, toujours en concertation avec les personnes concernées [A] ; dans les cas graves, privilégier la méthadone [C]. On manque de données sur la MDLP, mais s'il s'agit du seul médicament toléré par la patiente, les bénéfices d'un TAO stable l'emportent sur les risques éventuels [BPC].
- Le sevrage est surtout contre-indiqué durant le premier et le troisième trimestre de la grossesse, en raison d'un risque de détresse fœtale. Si un sevrage est tout de même envisagé durant la grossesse, les avantages potentiels doivent être mis en balance avec les risques de reprise de l'usage des substances illicites et les dangers que cela représente pour le fœtus et la mère [C].
- Le besoin d'adapter le dosage de l'agoniste opioïde doit faire l'objet d'une évaluation clinique régulière (symptômes de manque) [B].
- Les futures mères doivent être informées des risques encourus par leur enfant en cas d'usage de substances psycho-actives pendant la grossesse (y compris le tabac et l'alcool) [C].
- Réduire le dosage en préparation à la naissance n'est pas indiqué [B] mais cela devrait cependant être envisagé après l'accouchement.
- Le besoin d'un soutien social doit être systématiquement évalué et, le cas échéant, recommandé. La coordination des soins médicaux, des mesures sociales et tutélaires est fondamentale [C].
- Le développement de l'enfant doit absolument faire l'objet d'un suivi régulier en raison de la fréquence élevée des troubles du comportement [C].

## Références

1. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(2):Cd002207.
2. World Health Organisation. WHO guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: WHO Press; 2009. Available from: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/opioid\\_dependence\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf).
3. Ambasta A, Malebranche M. Opioid use disorder in pregnancy. CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal De L'association Médicale Canadienne. 2019;191(38):E1057-E.
4. Klamon SL, Isaacs K, Leopold A, Perpich J, Hayashi S, Vender J, Campopiano M, Jones HE. Treating Women Who Are Pregnant and Parenting for Opioid Use Disorder and the Concurrent Care of Their Infants and Children: Literature Review to Support National Guidance. Journal of addiction medicine. 2017;11(3):178-90.
5. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, O'Grady KE, Selby P, Martin PR, Fischer G. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. The New England journal of medicine. 2010;363(24):2320-31.
6. Seligman NS, Rosenthal E, Berghella V. Overview of management of opioid use disorder during pregnancy 2019 [updated 15.11.2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-management-of-opioid-use-disorder-during-pregnancy>.
7. Tobon AL, Habecker E, Forray A. Opioid Use in Pregnancy. Current psychiatry reports. 2019;21(12):118.
8. Albright B, de la Torre L, Skipper B, Price S, Abbott P, Rayburn W. Changes in methadone maintenance therapy during and after pregnancy. Journal of substance abuse treatment. 2011;41(4):347-53.
9. Lester BM, Lagasse LL. Children of addicted women. Journal of addictive diseases. 2010;29(2):259-76.
10. Mactier H. The management of heroin misuse in pregnancy: time for a rethink? Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2011;96(6):F457-60.
11. Brulet C, Chanal C, Ravel P, Mazurier E, Boulot P, Faucher V. [Multidisciplinary monitoring and psychosocial support reduce complications of opiate dependence in pregnant women: 114 pregnancies]. Presse medicale (Paris, France : 1983). 2007;36(11 Pt 1):1571-80.
12. Krans EE, Cochran G, Bogen DL. Caring for Opioid-dependent Pregnant Women: Prenatal and Postpartum Care Considerations. Clinical obstetrics and gynecology. 2015;58(2):370-9.

## 5.4. Problèmes néonataux

### Notions fondamentales

L'exposition aux opioïdes durant la grossesse est liée à plusieurs effets indésirables chez le nouveau-né, le syndrome d'abstinence néonatale (SAN) étant le plus fréquent [1]. Environ deux tiers des nouveau-nés de mères sous TAO présentent des symptômes de sevrage, qui apparaissent en général 24 à 48 heures après la naissance, indépendamment du dosage des agonistes opioïdes. Ces symptômes atteignent leur maximum après trois à quatre jours, mais peuvent aussi survenir plus tardivement. L'incidence et la gravité du SAN des enfants exposés à la buprénorphine in utero sont plus faibles que pour la méthadone [1] ; le traitement est plus court, le besoin en médicaments réduit et la durée d'hospitalisation plus brève [2]. Le sevrage de buprénorphine est plus rapide que pour la méthadone [3].

Le syndrome de sevrage du nouveau-né se traite relativement bien, de préférence au moyen d'un titrage en solution morphinique sans alcool, éventuellement associée à la clonidine ou au phénobarbital [4,5]. Lorsque le dosage des agonistes est stable, l'allaitement apporte un bénéfice en termes de santé [6,7]. Le SAN semble moins marqué en cas d'allaitement, ce qui permet d'effectuer un sevrage lent [6, 8-10]. La grande variabilité de l'intensité des symptômes, de leur apparition et de leur durée est en général liée à l'usage concomitant d'autres substances [3].

### Recommandations

- L'accouchement doit se dérouler en milieu hospitalier, car il s'agit de naissances à risques. De plus, la protection de l'enfant peut mieux être assurée dans des centres spécialisés [C].
- Les douleurs de l'accouchement ne doivent pas être traitées avec des doses supplémentaires des agonistes utilisés pour le TAO, mais avec les méthodes habituelles, à l'exception des antagonistes partiels [BPC].
- Il est généralement recommandé que les mères sous TAO allaitent [B].

### Références

1. Tobon AL, Habecker E, Forray A. Opioid Use in Pregnancy. *Current psychiatry reports*. 2019;21(12):118.
2. Tran TH, Griffin BL, Stone RH, Vest KM, Todd TJ. Methadone, Buprenorphine, and Naltrexone for the Treatment of Opioid Use Disorder in Pregnant Women. *Pharmacotherapy*. 2017;37(7):824-39.
3. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, O'Grady KE, Selby P, Martin PR, Fischer G. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *The New England journal of medicine*. 2010;363(24):2320-31.
4. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(10):Cd002059.
5. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(10):Cd002053.
6. Klamon SL, Isaacs K, Leopold A, Perpich J, Hayashi S, Vender J, Campopiano M, Jones HE. Treating Women Who Are Pregnant and Parenting for Opioid Use Disorder and the Concurrent Care of Their Infants and Children: Literature Review to Support National Guidance. *Journal of addiction medicine*. 2017;11(3):178-90.
7. MacMillan KDL, Rendon CP, Verma K, Riblet N, Washer DB, Volpe Holmes A. Association of Rooming-in With Outcomes for Neonatal Abstinence Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):345-51.
8. Jansson LM, Choo R, Velez ML, Harrow C, Schroeder JR, Shakleya DM, Huestis MA. Methadone maintenance and breastfeeding in the neonatal period. *Pediatrics*. 2008;121(1):106-14.
9. Cleary BJ, Donnelly J, Strawbridge J, Gallagher PJ, Fahey T, Clarke M, Murphy DJ. Methadone dose and neonatal abstinence syndrome-systematic review and meta-analysis. *Addiction (Abingdon, England)*. 2010;105(12):2071-84.
10. Mozurkewich EL, Rayburn WF. Buprenorphine and methadone for opioid addiction during pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2014;41(2):241-53.

## 5.5. Troubles du développement de l'enfant

### *Notions fondamentales*

L'effet d'une exposition intra-utérine aux opioïdes sur le développement à long terme de l'enfant est difficile à estimer, car cela dépend de nombreux facteurs médicaux, psychologiques et sociaux, dont la naissance prématurée, le poids à la naissance, le quotient intellectuel, l'alimentation, la pauvreté, le niveau éducatif, les compétences éducatives des parents et la stabilité du foyer et du milieu social [1,2].

Les enfants de mères héroïnomanes présentent un risque plus élevé de strabisme [3,4] et de mort subite [5]. Au vu des examens effectués, ils présentent des résultats plus faibles que les enfants non exposés sur le plan des capacités psychomotrices, cognitives, linguistiques et de l'attention ; il existe toutefois très peu d'études sur les enfants en âge scolaire [6]. Des études longitudinales récentes indiquent cependant des différences de morphologie cérébrale qui pourraient augmenter la prédisposition à de futurs facteurs de stress [6].

Les enfants de mères sous TAO peuvent présenter des troubles du développement et du comportement potentiellement liés à des problèmes du développement cérébral (diminution du volume cérébral et amincissement du cortex). Celui-ci est influencé par des facteurs génétiques, l'alimentation, l'usage de substances psychoactives, la prise de médicaments et la présence de comorbidités. Les études *in vivo* chez les rats et les souris ont montré que les opioïdes (morphine, buprénorphine, méthadone) avaient un effet direct sur la gliogenèse et l'apoptose des neurones durant l'embryogenèse.

Le manque d'études en aveugle et de suivi, l'incertitude relative à l'usage concomitant d'autres substances et la validité partielle des groupes de référence limitent la pertinence des études disponibles [4]. Il n'existe pas d'études cliniques sur les enfants exposés seulement aux opioïdes *in utero* [1-5].

### Recommandations

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

### Références

1. Mactier H. Neonatal and longer term management following substance misuse in pregnancy. *Early human development*. 2013;89(11):887-92.
2. Soepatmi S. Developmental outcomes of children of mothers dependent on heroin or heroin/methadone during pregnancy. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement*. 1994;404:36-9.
3. McGlone L, Hamilton R, McCulloch DL, MacKinnon JR, Bradnam M, Mactier H. Visual outcome in infants born to drug-misusing mothers prescribed methadone in pregnancy. *The British journal of ophthalmology*. 2014;98(2):238-45.
4. Monnelly VJ, Hamilton R, Chappell FM, Mactier H, Boardman JP. Childhood neurodevelopment after prescription of maintenance methadone for opioid dependency in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology*. 2019;61(7):750-60.
5. Cohen MC, Morley SR, Coombs RC. Maternal use of methadone and risk of sudden neonatal death. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2015;104(9):883-7.
6. Tobon AL, Habecker E, Forray A. Opioid Use in Pregnancy. *Current psychiatry reports*. 2019;21(12):118.

7. Konijnenberg C, Melinder A. Prenatal exposure to methadone and buprenorphine: a review of the potential effects on cognitive development. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*. 2011;17(5):495-519.
8. Walhovd KB, Moe V, Slinning K, Siqveland T, Fjell AM, Bjornebekk A, Smith L. Effects of prenatal opiate exposure on brain development-- a call for attention. *Nature reviews Neuroscience*. 2009;10(5):390.
9. Walhovd KB, Watts R, Amlien I, Woodward LJ. Neural tract development of infants born to methadone-maintained mothers. *Pediatric neurology*. 2012;47(1):1-6.
10. Whitham JN, Spurrier NJ, Sawyer MG, Baghurst PA, Taplin JE, White JM, Gordon AL. The effects of prenatal exposure to buprenorphine or methadone on infant visual evoked potentials. *Neurotoxicology and teratology*. 2010;32(2):280-8.

## 5.6. Interculturalité et TAO

### *Notions fondamentales*

En Suisse, plus de 20 % des patients sous TAO sont des migrants ou des personnes issues de la migration (deuxième, troisième génération). Des facteurs linguistiques, de compréhension socioculturelle ou parfois aussi des entraves liées au droit des étrangers interfèrent avec la bonne conduite du TAO (manque d'adhérence). D'autres difficultés proviennent de la méconnaissance de l'importance des substances psychotropes licites et illicites dans diverses cultures ou de la notion de maladie de la dépendance et des traitements, ou encore d'un manque de confiance vis-à-vis du soignant ou de l'option thérapeutique privilégiée.

A cela s'ajoute encore la socialisation biculturelle des migrants dont les parents ont souvent des attentes allant à l'encontre de la réalité vécue par le patient (double nationalité). Le niveau de formation et de qualification moyenne ainsi que les opportunités professionnelles diffèrent grandement entre les jeunes Suisses et les migrants. Dans de nombreux domaines de la vie courante, les migrants sont confrontés à leur manque de connaissances et aux difficultés de compréhension. Un trouble de l'addiction ou une maladie de la dépendance potentialise encore la stigmatisation.

Il s'ensuit des expériences de discrimination, des difficultés d'orientation, une exclusion sociale avec comme corollaire fréquent la perte de l'estime de soi. L'irrégularité des conditions de séjour des requérants d'asile et des sans-papiers occasionne de surcroît un fardeau psychosocial. De même, le risque d'expulsion prononcée par les offices des migrations à l'encontre des personnes dépendantes sans emploi et sans passeport suisse génère un stress intense.

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

### **Recommandations**

- ☞ L'emploi de la langue maternelle du patient ou le recours à un service de traduction spécialisé dans le domaine de la santé augmentent significativement les chances de succès du TAO et sont par conséquent recommandés. Toutefois, il est préférable d'éviter de recourir à un proche pour la traduction (sollicitation trop grande, codépendance). Il existe de nombreux services de traduction et d'interprétation transculturelle spécialisés dans la santé en Suisse [BPC].

- Désigner avec le patient une personne-clé familiarisée avec le contexte socioculturel et les problèmes liés à la migration. Celle-ci doit aussi pouvoir servir de médiatrice pour surmonter les difficultés socioculturelles entre le patient et le thérapeute [BPC].
- La contribution des experts de communautés migrantes et de proches est également concluante [BPC].
- Développer une stratégie de type « empowerment » est essentiel, afin de renforcer les ressources individuelles, l'estime de soi et la responsabilité personnelle du patient migrant [BPC].
- Les migrants atteints d'un syndrome de stress post traumatique peuvent bénéficier d'une psychothérapie complémentaire au TAO [BPC].
- Durant le TAO, des échanges réguliers avec les services spécialisés de la migration ou les institutions concernées sont préconisés afin de garantir la continuité du traitement [BPC].

### **Sites Internet**

- Site de l'OFAS sur la migration et la santé : <http://www.miges.admin.ch/>
- Service régional de traduction interculturelle : <http://www.inter-pret.ch/interkulturelles-uebersetzen/die-regionalen-vermittlungstellen.html>

### **Références**

1. Salman R, Tuna S, Lessing A. (Hrsg) 1999. Handbuch interkulturelle Suchthilfe: Modelle, Konzepte und Ansätze der Prävention, Beratung und Therapie. Psychosozial Verlag.
2. Infodrog (Hrsg.) 2009. Migrationsgerechte Suchtarbeit. Texte von der Praxis für die Praxis: [https://www.infodrog.ch/files/content/materialien\\_de/handbuch\\_migration.pdf](https://www.infodrog.ch/files/content/materialien_de/handbuch_migration.pdf)

## **5.7. Vieillesse des patients dépendants aux opioïdes**

### **Notions fondamentales**

L'âge moyen des patients sous TAO augmente [1]. Au cours de la prochaine décennie, un nombre relativement important de personnes dépendantes aux opioïdes, avec ou sans TAO, sera amené à recourir aux structures de soins destinées aux aînés. Ces patients sont généralement atteints de maladies liées au vieillissement plus précocement et plus fréquemment que l'ensemble de la population des aînés [2,3,4].

Parmi ces affections, on peut citer l'ostéoporose avec un risque de fracture plus élevé, des carences alimentaires, des infections chroniques (VIH, hépatites virales), des insuffisances hépatiques et rénales, des maladies respiratoires ou cardiovasculaires (essentiellement dues au tabac et à l'alcool) et des troubles cognitifs d'origine multiple [3,5]. Le métabolisme se modifie également avec l'âge. Il est plus lent et des adaptations du dosage peuvent être nécessaires.

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

## Recommandations

- Dans la mesure du possible, les patients sous TAO doivent bénéficier des soins dans leur propre environnement. Les services de soins à domicile doivent se familiariser avec les TAO. Lorsque le patient ne peut plus se déplacer, le médecin prescripteur et les institutions doivent garantir les soins à domicile [C].
- Des offres de TAO dans les résidences pour personnes âgées doivent être mises en place via la collaboration de services d'addictologie, de médecins généralistes et de directeurs de homes médicalisés spécialisés [C].

## Références

1. Maffli E, Delgrande Jordan M. Altersentwicklung in der Suchthilfe: neue Herausforderungen für die Praxis? SuchtMagazin. 2010;03:16-19.
2. Rajaratnam R, Sivesind D, Todman M, Roane D, Seewald R. The aging methadone maintenance patient: treatment adjustment, long-term success, and quality of life. J Opioid Manag. 2009;05:27-37.
3. Rosen D, Smith ML, Reynolds CF 3rd. The prevalence of mental and physical health disorders among older methadone patients. Am J Geriatr Psychiatry. 2008;16:488-97.
4. Fareed A, Casarella J, Amar R, Vayalapalli S, Drexler K. Benefits of retention in methadone maintenance and chronic medical conditions as risk factors for premature death among older heroin addicts. J Psychiatr Pract. 2009;15:227-34.
5. Gonzalez R, Cherner M. Co-factors in HIV neurobehavioural disturbances: substance abuse, hepatitis C and aging. Int Rev Psychiatry. 2008;20:49-60.
6. Duersteler K, Vogel M. Opioids substitution im Alter: ein Update. SuchtMagazin. 2016;05:18-21.

## 5.8. Aptitude et capacité à conduire

### *Notions fondamentales*

Les rares études évaluant l'aptitude à conduire (aptitudes générales psychiques, physiques et personnelles pour une conduite sécurisée d'un véhicule à moteur [5]) et la capacité à conduire (capacités physiques et psychiques d'une conduite sécurisée efficace liées à des situations et à des périodes de temps données) sous dosage constant d'opioïdes dans un traitement de douleur chronique ou un TAO concluent toutes que la prise régulière d'opioïdes ne modifie généralement pas l'aptitude ou la capacité à conduire, et ce indépendamment de l'opioïde et de son dosage. Ce dernier doit cependant être bien établi.

Au début d'un traitement aux opioïdes ou durant la phase de stabilisation, le patient devrait renoncer à conduire pour une durée de deux à trois semaines. D'autres facteurs liés à la personnalité et à l'usage concomitant de substances psychotropes ou à la prise de médicaments prescrits par le médecin (benzodiazépines, antidépresseurs) jouent un rôle important dans la détermination de la capacité à conduire. Les instituts de médecine du trafic interdisent en général aux patients sous TAO de conduire si ces derniers consomment également des benzodiazépines ou de l'alcool.

Le médecin traitant est tenu d'informer de manière approfondie les patients sous TAO des risques liés à la conduite d'un véhicule et le cas échéant, de leur conseiller d'y renoncer.

Il doit également être clairement indiqué que la responsabilité et la décision de conduire un véhicule ne relèvent pas du médecin, mais exclusivement du patient [1-4].

Si l'aptitude à conduire est visiblement réduite, le médecin peut en informer les autorités compétentes [6].

## Recommandations

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

## Références

1. Bernard JP, Mørland J, Krogh M, Khiabani HZ. Methadone and impairment in apprehended drivers. *Addiction*. 2009;104:457-64.
2. Corsenac P, Lagarde E, Gadegbeku B, Delorme B, Tricotel A, Castot A, Moore N, Philip P, Laumon B, Orriols L. Road traffic crashes and prescribed methadone and buprenorphine: a French registry-based case-control study. *Drug Alcohol Depend*. 2012;123:91-7.
3. Sabatowski R, Berghaus G, Lorenz J, Bingel U, Brunnauer A, Strumpf M, Albrecht M, Radbruch L. Aktueller Stand der Beurteilung des Opioidinflusses auf die Fahrsicherheit. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133 Suppl 2:S47-50.
4. Ferreira DH, Boland JW, Phillips JL, Lam L, Currow DC. The impact of therapeutic opioid agonists on driving-related psychomotor skills assessed by a driving simulator or an on-road driving task: A systematic review. *Palliat Med*. 2018 Apr;32(4):786-803.
5. SR 741.01 Strassenverkehrsgesetz (SVG), Art. 14: [http://www.admin.ch/ch/d/sr/741\\_01/a14.html](http://www.admin.ch/ch/d/sr/741_01/a14.html)
6. SR 741.01 Strassenverkehrsgesetz (SVG), Art. 15d Abs. 1e & 3: [http://www.admin.ch/ch/d/sr/741\\_01/a15d.html#fn1](http://www.admin.ch/ch/d/sr/741_01/a15d.html#fn1)

## 5.9. Aptitude au travail

### *Notions fondamentales*

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

## Recommandations

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

## 5.10. TAO en milieu institutionnel

### 5.10.1. TAO en traitement résidentiel des dépendances

#### *Notions fondamentales*

Dans une démarche de soins intégrés et par étapes, l'intensité du traitement devrait être adaptée au fur et à mesure de l'évolution des besoins et des situations des patients. Beaucoup d'entre eux peuvent profiter de la possibilité de pouvoir changer de cadre de traitement [1].

Pour les patients sous TAO ambulatoire, et notamment les groupes de patients (adolescents, patients en psychiatrie, personnes âgées, femmes avec enfants) nécessitant plus d'encadrement (par manque de structure et de soutien dans leur environnement social), les TAO résidentiels offrent une alternative précieuse favorisant la réhabilitation sociale [2-4].

Un nombre croissant d'établissements résidentiels ont adapté leurs conditions d'admission et leur philosophie thérapeutique. Il reste un certain nombre d'obstacles, dont les réserves des prestataires vis-à-vis des traitements médicamenteux et le manque de coordination avec le traitement ambulatoire [5].

En 2016, en Suisse, 39 % des clients (femmes : 51 %, hommes : 36 %) entrant dans un établissement de traitement résidentiel étaient parallèlement sous TAO ambulatoire. 37 % suivaient un TAO dans le cadre de leur traitement résidentiel, dont nettement plus de femmes que d'hommes [6].

La proportion de clients avec une dépendance aux opioïdes menant à terme le traitement résidentiel est similaire, qu'ils soient ou non sous TAO [7,8]. Les données actuelles indiquent que le traitement des patients sous TAO se déroule mieux [9].

#### **Recommandations**

- Une offre de TAO en milieu thérapeutique résidentiel devrait être mise à disposition afin d'assurer une offre de traitements efficace et adaptée aux besoins des personnes avec une dépendance aux opioïdes [BPC].
- Le TAO en établissement résidentiel est administré selon les mêmes normes scientifiques que le traitement ambulatoire [BPC].
- Les médecins de famille et les autres prestataires du domaine ambulatoire doivent se familiariser avec les offres résidentielles régionales intégrant le TAO et viser une collaboration durable correspondant à l'évolution des besoins du patient [BPC].
- La décision relative au cadre de traitement le plus approprié est prise en accord avec le patient [BPC].

#### **Références**

1. Sorensen JL, Andrews S, Delucchi KL, Greenberg B, Guydish J, Masson CL, Shopshire M. Methadone patients in the therapeutic community: a test of equivalency. *Drug Alcohol Depend.* 2009;100:100-6.
2. Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME, Poulin G, Selby P, Fischer B, Wild TC, Wood E. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne.* 2018;190(9):E247-e57.
3. Vanderplasschen W, Colpaert K, Autrique M, Rapp RC, Pearce S, Broekaert E, Vandeveld S. Therapeutic communities for addictions: a review of their effectiveness from a recovery-oriented perspective. *TheScientificWorldJournal.* 2013;2013:427817.

4. Chen T, Masson CL, Sorensen JL, Greenberg B. Residential treatment modifications: adjunctive services to accommodate clients on methadone. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 2009;35(2):91-4.
5. Greenberg B, Hall DH, Sorensen JL. Methadone maintenance therapy in residential therapeutic community settings: challenges and promise. *Journal of psychoactive drugs*. 2007;39(3):203-10.
6. Finlay AK, Wong JJ, Ellerbe LS, Rubinsky A, Gupta S, Bowe TR, Schmidt EM, Timko C, Burden JL, Harris AHS. Barriers and Facilitators to Implementation of Pharmacotherapy for Opioid Use Disorders in VHA Residential Treatment Programs. *Journal of studies on alcohol and drugs*. 2018;79(6):909-17.
7. Schaaf S. Der Forschungsverbund stationäre Suchttherapie act-info-FOS im Jahr 2016: Tätigkeitsbericht und Jahresstatistik 2017 29.11.2019. Available from: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/136373/8/ZORA136373.pdf>.
8. Sorensen JL, Andrews S, Delucchi KL, Greenberg B, Guydish J, Masson CL, Shopshire M. Methadone patients in the therapeutic community: a test of equivalency. *Drug and alcohol dependence*. 2009;100(1-2):100-6.
9. Spithoff S, Meaney C, Urbanoski K, Harrington K, Que B, Kahan M, Leece P, Shehadeh V, Sullivan F. Opioid agonist therapy during residential treatment of opioid use disorder: Cohort study on access and outcomes. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2019;65(10):e443-e52.
10. Klein AA, Seppala MD. Medication-assisted treatment for opioid use disorder within a 12-step based treatment center: Feasibility and initial results. *Journal of substance abuse treatment*. 2019;104:51-63.

## 5.10.2. TAO en milieu hospitalier

### *Notions fondamentales*

Lors de l'hospitalisation, l'usage de substances psychotropes (licites, illicites ou prescrites) est en règle générale interrompu, avec pour résultat un syndrome de sevrage. Ce syndrome représente toujours un bouleversement majeur et il convient de déterminer s'il est nécessaire d'exiger un tel effort de la part des patients. Un TAO en cours doit donc être poursuivi. L'hospitalisation peut aussi être considérée comme une opportunité pour débiter un TAO [1-3].

### **Recommandations**

- Un traitement somatique ou psychique, en particulier lorsqu'il s'impose dans l'urgence, est en général un moment inapproprié pour entreprendre un sevrage [BPC].
- Un TAO doit pouvoir être poursuivi en cas d'hospitalisation (somatique et psychiatrique). Les dosages insuffisants doivent être adaptés [BPC].
- Pour les patients sans TAO, le traitement peut être lancé sans autre en milieu hospitalier somatique ou psychiatrique. L'indication peut même être urgente pour empêcher que les patients n'interrompent prématurément les traitements prévus en raison de signes de manque [BPC].
- Après la sortie, la poursuite du TAO (auprès du généraliste, pharmacien, centre spécialisé) doit être recommandée au patient. Il appartient à l'hôpital de l'anticiper, de prendre contact avec les institutions correspondantes et d'entreprendre les démarches nécessaires auprès des autorités compétentes [BPC].
- En présence de signes de sevrage, d'impossibilité de vérifier si le patient bénéficie d'un TAO et en l'absence de médicaments adéquats à l'hôpital (durant la nuit par exemple), une absorption provisoire de 20 mg de morphine par voie orale toutes les 4 heures est possible [BPC].

### **Références**

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

### 5.10.3. TAO en milieu carcéral

#### *Notions fondamentales*

Le traitement pharmacologique de la dépendance aux opioïdes doit être accessible à tous les patients qui en ont besoin, y compris en milieu carcéral (cf. ch. 1.4 Éthique et droits humains internationaux) [1].

Les personnes avec une dépendance aux opioïdes placées en état d'arrestation peuvent présenter des symptômes de sevrage en l'absence de traitement approprié. Ainsi, elles ne disposent pas de conditions favorables pour les auditions ou les procès, ce qui peut entraîner une prolongation de la durée d'incarcération. Les sevrages contraints doivent être évités, tant au poste de police qu'en prison (cf. ch. 1.4 Éthique et droits humains internationaux) [2,3,4].

Les opioïdes constituent le traitement de premier choix du sevrage, également en milieu carcéral. L'incarcération peut représenter une opportunité pour débiter un TAO.

Un TAO en cours doit être poursuivi après vérification des dosages. En outre, plusieurs facteurs doivent être pris en compte pour éviter un surdosage accidentel : à l'extérieur, les patients n'absorbent souvent pas l'intégralité de leur traitement ou absorbent des substances stimulantes ; l'observance est plus régulière en prison. Par conséquent, le dosage doit en général plutôt être revu à la baisse [5].

Il peut s'écouler plusieurs jours entre l'arrestation et l'arrivée en prison. En cas d'interruption du traitement durant 48 heures ou plus, il faut prendre en compte une baisse de la tolérance aux opioïdes et adapter le dosage [3,5].

L'usage de substances psychotropes a tendance à diminuer durant l'incarcération, mais l'exposition à certains risques augmente, notamment le partage du matériel d'injection. Il est indiqué de mettre en place des programmes d'échange de seringues afin de diminuer le risque [6]. L'absence de TAO durant l'incarcération rend les patients particulièrement vulnérables durant la période qui suit leur libération.

Les personnes avec une dépendance aux opioïdes perdent leur tolérance en quelques jours d'incarcération et beaucoup reprennent leur dose habituelle immédiatement après leur libération ou durant les congés, une quantité devenue toxique en raison de leur manque de tolérance, ce qui augmente fortement le risque de décès à l'issue de leur incarcération [7]. Durant cette dernière, le TAO protège de l'usage d'héroïne et des comportements à risque liés aux injections. Lors de la libération, il exerce un effet protecteur contre l'overdose et il augmente la probabilité de poursuivre un TAO dans la communauté [1,3,8-16]. Conformément à l'art. 30, al. 2, let. c, de l'ordonnance sur les épidémies [17], « Les établissements de privation de liberté doivent veiller en particulier à ce que les personnes dont ils ont la charge aient accès, selon les besoins et la situation, aux moyens permettant de prévenir et traiter les maladies sexuellement transmissibles ou transmissibles par le sang, en particulier à des préservatifs, à du matériel d'injection stérile et à un traitement à base de stupéfiants ».

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

Il est préférable d'envisager une remise contrôlée du traitement quotidien sous forme de solution buvable [5]. Une absorption le matin facilite l'observation des patients par rapport à un surdosage accidentel ou un usage concomitant d'autres médicaments (prescrits ou non) dont l'effet s'ajouterait à celui du TAO.

Les traitements des maladies somatiques doivent également être poursuivis durant l'incarcération. En particulier, les thérapies antivirales VIH et les traitements de l'hépatite C doivent absolument être maintenus pour éviter le risque de développement de résistances et d'échec thérapeutique.

D'un point de vue organisationnel, les services médicaux des prisons en Suisse relèvent encore largement des administrations pénales. L'indépendance des soins n'est donc pas garantie et la protection des données médicales personnelles est insuffisante. Une réduction du dosage des médicaments agonistes opioïdes comme punition à une entrave au règlement interne de la prison doit être considérée comme un châtement corporel qui n'est pas prévu dans le système juridique suisse et qui constitue par là-même une atteinte aux droits de l'homme [4].

## Recommandations

- Les sevrages doivent être traités par les opioïdes, selon les mêmes indications que pour les patients en liberté [BPC].
- L'abstinence contrainte doit être évitée [BPC].
- Le TAO doit être poursuivi lors de la privation de liberté (détention provisoire ou exécution de peine) [BPC].
- L'introduction d'un TAO est en général indiquée auprès des patients sans traitement, afin de les protéger des comportements à risque durant la détention, de l'overdose (lors des congés et au moment de la sortie) et pour faciliter la poursuite d'un TAO après la libération [A].
- Il faut mettre en place des programmes d'échange de seringues en prison afin de réduire les risques [B].
- Sanctionner une entrave au règlement interne de la prison en réduisant le dosage des médicaments de substitution est contraire aux droits de l'homme et donc interdite [BPC].
- Pour améliorer des standards éthiques, les services de santé devraient être organisés indépendamment des structures d'exécution de peine [BPC].

## Références

1. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/opioid\\_dependence\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf)
2. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (RPSGB). Pharmaceutical Care of Detainees in Police Custody. 2007: <https://fflm.ac.uk/publications/pharmaceutical-care-of-detainees-in-police-custody/>
3. 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 [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/673978/clinical\\_guidelines\\_2017.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/673978/clinical_guidelines_2017.pdf)
4. Junod V, Wolff H, Scholten W, Novet B, Greifinger R, Dickson C, Simon O: Methadone versus torture: the perspective of the European Court of Human Rights. Heroin Addict Relat Clin Probl 2018; 20(1): 31-36:
5. Westra M, de Haan HA, Arends MT, van Everdingen JJ, Klazinga NS; Centraal BegeleidingsOrgaan. [Guideline 'Medicinal care for drug addicts in penal institutions']. Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:A726.
6. Lazarus JV, Bromberg DJ, Ocampo D, Graf N, Dichtl A, Stöver H, Wolff H: Health Outcomes for Clients of Needle and Syringe Programmes in Prisons: Systematic Review. Epidemiologic Reviews 2018, Jun 1;40(1):96-104.

7. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, et al. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2017;357:1550-1550.
8. Gordon MS, Kinlock TW, Miller PM. Medication-assisted treatment research with criminal justice populations: challenges of implementation. *Behav Sci Law*. 2011;29:829-45. 9. Gordon MS, Kinlock TW, Schwartz RP, O'Grady KE. A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: findings at 6 months post-release. *Addiction*. 2008;103:1333-42.
10. Chandler RK, Fletcher BW, Volkow ND. Treating drug abuse and addiction in the criminal justice system: improving public health and safety. *JAMA*. 2009;301:183-90.
11. Hedrich D, Alves P, Farrell M, Stöver H, Møller L, Mayet S. The effectiveness of opioid maintenance treatment in prison settings: a systematic review. *Addiction*. 2012;107:501-17.
12. Cropsey KL, Lane PS, Hale GJ, Jackson DO, Clark CB, Ingersoll KS, Islam MA, Stitzer ML. Results of a pilot randomized controlled trial of buprenorphine for opioid dependent women in the criminal justice system. *Drug Alcohol Depend*. 2011;119:172-8.
13. Leach D, Oliver P. Drug-related death following release from prison: a brief review of the literature with recommendations for practice. *Curr Drug Abuse Rev*. 2011;4:292-7.
14. McKenzie M, Zaller N, Dickman SL, Green TC, Parihk A, Friedmann PD, Rich JD. A randomized trial of methadone initiation prior to release from incarceration. *Subst Abus*. 2012;33:19-29.
15. Kinlock TW, Gordon MS, Schwartz RP, Fitzgerald TT, O'Grady KE. A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: Results at 12 months postrelease. *J Subst Abuse Treat*. 2009;37:277-85.
16. Dolan KA, Shearer J, MacDonald M, Mattick RP, Hall W, Wodak AD. A randomised controlled trial of methadone maintenance treatment versus wait list control in an Australian prison system. *Drug Alcohol Depend*. 2003;72:59-65.
17. Schweizer Epidemiegesetz: <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20133212/index.html>

## 6. Agonistes opioïdes et sevrage

La dépendance aux opioïdes est une maladie chronique présentant un risque de rechute élevé [1]. Avant le début du sevrage, il convient d'informer les patients en détails des risques liés à une rechute (perte de tolérance et risque d'intoxication létale en cas de reprise de la consommation) [2,3]. Le médecin discutera de manière approfondie, avant le sevrage, de la procédure à suivre en cas de rechute et conviendra d'un programme en accord avec le patient. Les patients doivent être étroitement encadrés pendant et après le sevrage, afin d'instaurer, dans le meilleur des cas avant la rechute, ou du moins le plus rapidement possible, des mesures de stabilisation, tel un TAO, par exemple.

La méthadone et la buprénorphine ont fait leurs preuves pour le sevrage de l'héroïne. Le traitement est en général ambulatoire. Une méta-analyse a conclu que ces deux agonistes présentaient une efficacité comparable [4,5]. La buprénorphine provoque globalement moins de symptômes de sevrage [4]. Le sevrage sous buprénorphine dure 5 jours, soit nettement moins que sous méthadone ; il semble préférable de commencer par un dosage élevé (16-24 mg) et de le réduire progressivement [6]. Le sevrage sous méthadone dure 20-30 jours avec un dosage initial compris entre 15 et 60 mg [7].

Clairement à délimiter dans le temps, l'emploi d' $\alpha$ 2-agonistes (de préférence la lofexidine, toutefois non encore autorisée en Suisse, attention aux chutes de tension artérielle avec la clonidine cave) ou de benzodiazépines peut être envisagé au titre de traitement concomitant des symptômes de sevrage [8,9].

### Recommandations

- Avant le sevrage, le patient sera informé en détails des risques d'overdose en cas de reprise de la consommation d'héroïne. Les mesures à prendre seront discutées à l'avance en cas de rechute [A].
- La méthadone et la buprénorphine présentent une efficacité similaire pour le sevrage de l'héroïne [A].
- Le traitement par buprénorphine est plus rapide et entraîne moins de symptômes de sevrage [B].
- Les symptômes de sevrage peuvent être atténués avec des  $\alpha$ 2-agonistes ou des benzodiazépines [A].

### Références

1. Weinstein Z, Gryczynski G, Cheng DM, Quinn E, Hui D, Kim HW, Labelle C, Samet JH. Tapering off and returning to buprenorphine maintenance in a primary care Office Based Addiction Treatment (OBAT) program. *Drug Alcohol Depend.* 2018;189:166-171.
2. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2017;26:357.
3. Ma J, Bao YP, Wang RJ, Su MF, Liu MX, Li JQ, Degenhardt L, Farrell M, Blow FC, Ilgen M, Shi J, Lu L. Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2018;doi:10.1038/s41380-018-0094-5
4. Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD002025.
5. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;28(2):CD003409.
6. Oreskovich MR, Saxon AJ, Ellis ML, Malte CA, Reoux JP, Knox PC. A double-blind, double-dummy, randomized, prospective pilot study of the partial mu opiate agonist, buprenorphine, for acute detoxification from heroin. *Drug Alcohol Depend.* 2005;77(1):71-9.

7. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev. 2005;3:CD003409.
8. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(5):CD002024.
9. Diaper AM, Law FD, Melichar JK. Pharmacological strategies for detoxification. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(2):302-314.

### **Remerciements**

Nous remercions l'Office fédéral de la santé publique à Berne pour son soutien financier, ainsi que toutes les personnes qui ont contribué à cet effort par leurs textes ou leurs conseils.