

TRAITEMENT AGONISTES OPIOIDES

PROTOCOLE EN CAS DE DOSES MANQUEES

Le principal danger des traitements agonistes opioïdes (TAO) est représenté par la **perte de tolérance**, en cas de prises irrégulières ou de rupture de traitement. C'est-à-dire qu'en dessous d'une certaine dose, ou au-delà d'un certain nombre de doses manquées consécutives, la reprise d'une dose habituelle de traitement peut conduire à un **surdosage, voire à une intoxication létale**.

C'est pourquoi, il convient d'informer les patients, avant toute prescription, sur la perte de tolérance en cas d'irrégularité dans la prise d'un TAO. Il conviendra d'évaluer le nombre de doses manquées, et d'adapter la posologie du traitement afin de **garantir une sécurité maximale du traitement**. Le protocole suivant décrit la marche à suivre en cas de prise irrégulière du traitement et de l'adaptation posologique en fonction des différents TAO à disposition.

Pharmacodynamie et pharmacocinétique des TAO :

- La relation dose/effet des agonistes purs des récepteurs μ (mu) et κ (kappa), tel que la méthadone, la morphine et la diacétylmorphine (DAM), est relativement linéaire aux doses faibles à moyennes puis plafonne progressivement avec la saturation des récepteurs. La buprénorphine est par contre un agoniste partiel des récepteurs μ et un antagoniste des récepteurs κ , sa relation dose/effet suit une courbe avec atteinte d'une dose plateau.
- L'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint après environ 5 demi-vies ($T_{1/2}$; voir tableau ci-dessous). La perte de tolérance suit la baisse du taux plasmatique (quasi élimination du médicament après 5 demi-vies) ; selon le TAO prescrit et les jours manqués, il convient donc d'être particulièrement vigilant et d'adapter la posologie pour éviter une accumulation et un surdosage en opioïdes dans les jours suivants la reprise du traitement.

Paramètres pharmacocinétiques des différents TAO selon Swissmedic :

Substance	Nom commercial	Administration usuelle	Tmax [h]	$T_{1/2}$ pharmacocinétique [h]
(R,S)-méthadone	Méthadone (sirop et carmelcaps [§])	1x/j	4	25 (13-47)
(R)-méthadone	L-Polamidon	1x/j	3	16-53
Morphine à libération retardée	Sevre-Long	1x/j	3.5	7.5 ± 6 (à jeun)* 12.5 ± 6 (postprandial)*
Buprénorphine	Subutex, Buprenorphin	1x/j	1.5	20-25 [#]

[§] Gélules contenant un excipient qui forme un gel lorsqu'il est mélangé à l'eau afin de limiter le risque d'injection

* $T_{1/2}$ apparente qui tient compte de la forme à libération retardée selon information du fabricant.

[#] $T_{1/2}$ de liaison aux récepteurs plus longue que $T_{1/2}$ pharmacocinétique

Remarques générales :

- Dans ce document, l'absence d'**un jour entier de traitement** correspond à **une omission de prise** pour les traitements administrés une fois par jour (méthadone, (R)-méthadone, morphine à libération prolongée, buprénorphine) et à une **omission de deux prises consécutives** pour les traitements administrés deux fois par jour (diamorphine et les métaboliseurs rapides de la méthadone).
- **Après un jour manqué**, la personne chargée de remettre les traitements le jour suivant explore avec le patient les raisons de son absence et décide s'il y a lieu d'en informer ses soignants.
- L'évaluation d'un patient ayant manqué **plus de deux jours** de traitement comprend une anamnèse des dernières consommations, en particulier des consommations d'héroïne non médicale ou de médicaments opioïdes achetés à la rue, ainsi qu'une attention particulière à d'éventuels signes de surcharge en opioïdes (notamment baisse de la vigilance, et des signes pupillaires). La suspicion d'un tableau de surdosage en opioïdes nécessite l'appel d'un médecin pour évaluation.
- En cas de **prises irrégulières ponctuellement** (plusieurs fois une dose manquée la même quinzaine ou le même mois) : les soignants concernés sont informés de ces absences afin de planifier une évaluation clinique détaillée.
- Lors de la phase de réadaptation suite à des jours manqués, le cadre de dispense est temporairement passé à **une prise quotidienne à vue**, avec le relais en pharmacie de ville si besoin pour les jours de fermeture du centre. Une fois la dose habituelle atteinte, le cadre peut être repris de façon habituelle.
- Les patients sont informés, en amont de toute prescription, de ces mesures et de leur utilité clinique afin de garantir leur sécurité.

Table des matières

(R,S)-Méthadone (Méthadone) et (R)-Méthadone (L-Polamidon®)	3
Morphine orale à libération prolongée (SROM ; Sevre-Long ®)	4
Buprénorphine (Subutex®, Buprenorphin®)	5
Diacétylmorphine (DAM ; Diaphin®)	6

(R,S)-Méthadone (Méthadone) et (R)-Méthadone (L-Polamidon®)

Conduite à tenir pour l'adaptation posologique:

- En cas d'absence correspondant à **un ou deux jours** il n'y a pas lieu d'adapter la posologie du traitement car l'effet de perte de tolérance est faible.
- Si un patient n'est pas venu chercher son traitement depuis au moins **3 jours**, il existe une perte de tolérance, il y a donc lieu d'adapter la posologie du traitement en cours.
- Dès **5 jours manqués**, le traitement doit être réintroduit depuis la dose de départ.

Règle théorique de base pour l'adaptation posologique selon la Guideline OMS de 2009*:

	(R,S)-Méthadone		(R)-Méthadone L-Polamidon®	
	1er jour	Jours suivants	1er jour	Jours suivants
1 à 2 jours manqués	Pas de modification	Pas de modification	Pas de modification	Pas de modification
3 jours manqués	↓ de 25% de la dose ou dose minimale 30 mg/j	↑ de 10mg/j jusqu'à retour à la dose initiale	↓ de 25% de la dose ou dose minimale 15 mg/j	↑ de 5mg/j jusqu'à retour à la dose initiale
4 jours manqués	↓ de 50% de la dose ou dose minimale 30 mg/j	↑ de 10mg/j jusqu'à retour à la dose initiale	↓ de 50% de la dose ou dose minimale 15 mg/j	↑ de 5mg/j jusqu'à retour à la dose initiale
5 jours manqués et +	Réintroduction	Réintroduction	Réintroduction	Réintroduction

* Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence, WHO, 2009

Cas particuliers des métaboliseurs rapides de la méthadone (documentés par au moins un dosage "méthadone cinétique") pouvant nécessiter le fractionnement de la dose en deux prises journalières :

- La perte de tolérance pourrait survenir plus rapidement chez les métaboliseurs rapides que chez les métaboliseurs normaux. La signification clinique de cette différence n'étant pas établie, la règle ci-dessus reste valable, avec une attention particulière aux signes de surdosage à la reprise du traitement.
- L'augmentation quotidienne de la dose se fera selon la même règle que pour les métaboliseurs normaux selon la règle ci-dessus.

Cas particuliers des patients prenant leur dose de méthadone en gélules (carmelcaps) :

- Pour une plus grande simplification des calculs de dosage à adapter, les patients prenant habituellement leur traitement de méthadone en gélules recevront le traitement en **sirop** de méthadone aux doses suivant le schéma d'adaptation.
- Une fois la dose habituelle atteinte, le traitement pourra de nouveau être délivré en gélule.

Morphine orale à libération prolongée (SROM ; Sevre-Long®)

La morphine orale à libération prolongée (Sevre-Long®) permet l'administration une fois par jour grâce à sa libération lente. En cas d'arrêt brutal, au-delà de la période de libération, la morphine est rapidement éliminée en raison de sa demi-vie très courte (2-4 h). La perte de tolérance est donc plus rapide qu'avec la méthadone.

Conduite à tenir pour l'adaptation posologique selon Swissmedic :

- En cas d'absence correspondant à **un jour** manqué, il n'y a pas lieu d'adapter la posologie du traitement car l'effet de perte de tolérance est faible.
- Si un patient n'est pas venu chercher son traitement depuis au moins **2 jours**, il existe une perte de tolérance, il y a donc lieu d'adapter la posologie du traitement en cours.
- Dès **5 jours manqués**, le traitement doit être réintroduit depuis la dose de départ selon les modalités habituelles.

Règle théorique de base pour l'adaptation posologique selon Swissmedic :

	SROM Sevre-Long®	
	1er jour	Jours suivants
1 jour manqué	Pas de modification	Pas de modification
2 jours manqués	↓ de 25% de la dose ou dose minimale 200 mg/j	↑ de 120mg/j jusqu'à retour à la dose initiale
3 jours manqués	↓ de 50% de la dose ou dose minimale 200 mg/j	↑ de 120mg/j jusqu'à retour à la dose initiale
4 jours manqués	↓ de 75% de la dose ou dose minimale 200 mg/j	↑ de 120mg/j jusqu'à retour à la dose initiale
5 jours manqués et +	Réintroduction	Réintroduction

Si besoin arrondir la dose à 10% de la dose cible en fonction des capsules à disposition.

Buprénorphine (Subutex®, Buprenorphin®)

La buprénorphine est un **agoniste partiel** des récepteurs μ et un antagoniste des récepteurs κ . A la différence des autres TAO, la relation dose/effet suit une courbe avec atteinte d'une dose plateau permettant la couverture de la quasi intégralité des récepteurs opioïdes avec une affinité très forte (supérieure à l'affinité de l'héroïne ou des autres opioïdes pour ces mêmes récepteurs).

Du fait de son effet agoniste partiel sur les récepteurs μ , la buprénorphine ne présente qu'un faible risque d'overdose, même en cas de perte de tolérance, cependant sa très forte affinité aux récepteurs opioïdes peut chasser les autres opioïdes déjà fixés sur les récepteurs, entraînant un **syndrome de manque potentiellement intense**. C'est pourquoi la buprénorphine n'est habituellement introduite qu'à la condition d'un tableau de manque cliniquement significatif attestant d'une clearance totale préalable des récepteurs opioïdes.

Conduite à tenir en cas de prise irrégulière :

- Dans tous les cas, il convient **d'informer le patient sur le risque de syndrome de manque** induit par la prise de buprénorphine en cas de consommation intercurrente d'opioïdes.
- On considère qu'une majorité de récepteurs est couverte à partir d'une dose de 8 mg/j, permettant une plus grande souplesse dans la reprise du traitement en cas de doses manquées. **En dessous de 8 mg/j**, il convient d'être plus particulièrement attentif aux prises d'opioïdes intercurrentes (héroïne et produits de substitution).
- En cas d'absence correspondant à **un ou deux jours** manqués, il n'y a pas lieu d'adapter la posologie du traitement, même en cas de prise d'opioïdes intercurrente, car l'effet de perte de tolérance est faible et la demi-vie de la buprénorphine est longue.
- Si un patient n'est pas venu chercher son traitement depuis au moins **3 jours**, il est nécessaire d'évaluer toute prise d'opioïdes récente (héroïne ou TAO) et/ou les signes d'un syndrome de manque d'opioïdes, afin d'adapter la dispense du traitement selon :

Règle théorique de base pour l'adaptation posologique adaptée selon Guideline CAMH 2012* :

Buprénorphine Subutex®			
Evaluer la prise intercurrente d'opioïdes et informer le patient sur les risques de syndrome de sevrage induit			
	Pas de prise d'opioïdes	Prise d'opioïdes	Doute sur une prise d'opioïdes
1 à 2 jours manqués	Donner directement la dose habituelle		
3 à 4 jours manqués	Donner directement la dose habituelle	Attendre les premiers signes de manque puis donner 2 mg et attendre 30 min En l'absence de majoration des signes de manque, donner la dose habituelle En présence de majoration des signes de manque, procéder comme pour une réintroduction	Donner 2 mg et attendre 30 min En l'absence de majoration des signes de manque, donner la dose habituelle En présence de majoration des signes de manque, procéder comme pour une réintroduction
5 jours manqués et +	Réintroduction		

* Buprenorphine/Naloxone for Opioid Dependence: Clinical Practice Guideline, CAMH 2012.

Diacéylmorphine (DAM ; Diaphin®)

Conduite à tenir pour l'adaptation posologique selon Swissmedic :

- La perte de tolérance est rapide pour la diacéylmorphine, après 5 jours d'abstinence la tolérance est pratiquement nulle et, la prudence est de rigueur.
- Au vu de l'administration de DAM en 2 prises journalières, si le patient manque **une seule plage** (équivalent à un ½ jour de traitement), il peut recevoir son traitement DAM habituel à l'administration suivante.
- Si un patient n'est pas venu chercher son traitement depuis au moins **1 jour entier** (donc omission de deux plages), la dose journalière totale doit être **réduite de 20% par jour sans consommation**.
- Après une absence de **5 jours ou plus**, le traitement doit être réintroduit depuis la dose de départ selon les modalités habituelles (90 mg/j IV ou 200 mg/j po en plusieurs prises).

Règle théorique de base pour l'adaptation posologique selon Swissmedic :

	Diacéylmorphine Diaphin®	
	1er jour	Jours suivants
½ jour manqué	Pas de modification	Pas de modification
1 jour manqué	↓ 20% de la dose journalière*	↑ 20% par jour pour DAM po ou 20 mg/j pour DAM IV jusqu'à retour à la dose initiale
2 jours manqués	↓ 40% de la dose journalière*	↑ 20% par jour pour DAM po ou 20 mg/j pour DAM IV jusqu'à retour à la dose initiale
3 jours manqués	↓ 60% de la dose journalière*	↑ 20% par jour pour DAM po ou 20 mg/j pour DAM IV jusqu'à retour à la dose initiale
4 jours manqués	↓ 80% de la dose journalière*	↑ 20% par jour pour DAM po ou 20 mg/j pour DAM IV jusqu'à retour à la dose initiale
5 Jours manqués et +	Réintroduction	Réintroduction

* ou dose minimale journalière 90 mg IV ou 200 mg po en plusieurs prises

Si besoin arrondir la dose à 10% de la dose cible en fonction des comprimés à disposition.

Pour la DAM IV, fractionner la dose prescrite en deux prises.