Buprénorphine : Principales contre-indications et interactions

• Contre-indications
- Insuffisance respiratoire ou hépatique sévère
- Intoxication alcoolique aiguë ou *delirium tremens*
- Méthadone et analgésiques morphiniques de palier III : blocage compétitif des récepteurs, risque de syndrome de sevrage ou de diminution de l'effet antalgique en cas d'ajout de buprénorphine

• Associations déconseillées
- Antagoniste morphinique (naltrexone (Revia®)) : risque de syndrome de sevrage

• Précautions d'emploi
- Inhibiteurs enzymatiques (itraconazole, kétoconazole) : augmentation des concentrations plasmatiques de buprénorphine

• Associations à prendre en compte
- Benzodiazépines et apparentés : risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale pouvant être fatale
- Antiprotéases (nelfinavir, ritonavir, amprénavir et fosamprénavir) : risque de majoration ou diminution des effets de la buprénorphine, à la fois par inhibition et accélération de son métabolisme

Méthadone : Principales contre-indications et interactions

• Contre-indications
- Insuffisance respiratoire sévère
-Traitement par agoniste/antagoniste morphinique (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine) par blocage compétitif des récepteurs et risque de syndrome de sevrage

• Associations déconseillées
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes
- Antagoniste morphinique (naltrexone (Revia®)) : risque de syndrome de sevrage

• Précautions d'emploi
- Cimétidine et fluvoxamine : augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone et risque de surdosage, d'allongement du QT et de troubles du rythme
- Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, efavirenz, fosphénytoine, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoine, rifabutine, rifampicine, etc.) : diminution des concentrations plasmatiques de méthadone et risque de syndrome de sevrage.
- Antiprotéases (nelfinavir, ritonavir, amprénavir et fosamprénavir) : diminution des concentrations plasmatiques de méthadone et risque de syndrome de sevrage

• Association à prendre en compte
- Antitussifs morphiniques : risque de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage

Intérêt du dosage plasmatique pour évaluer les interactions par induction ou inhibition enzymatique en cas de réponse insuffisante ou excessive au traitement

Analyses urinaires

• Méthadone
- Première analyse urinaire : vérifier la réalité d'une consommation récente d'opiacés et l'absence de prise de méthadone
- **Suivi du traitement** : analyse urinaire (méthadone, opiacés naturels et/ou de synthèse, alcool, cocaïne, amphétamine, dérivés amphétaminiques, cannabis, LSD), 1 à 2 fois par semaine pendant les 3 premiers mois de prescription, puis 2 fois par mois.

• Buprénorphine
- Analyses urinaires **conseillées**, rythme à adapter à chaque cas

Avantages et Inconvénients

• Avantages
Méthadone : moindre mésusage (galénique empêchant le détournement de la voie d'administration)
Buprénorphine : moindre risque d'interaction

• Inconvénients
Méthadone :
- Variations interindividuelles importantes (dosages plasmatiques si nécessaire)
- Décès par surdose, intoxication accidentelle (enfant)
- Saccharose dans le sirop (diabétiques)
- Effets indésirables : prise de poids, hypersudation, troubles du rythme cardiaque

Buprénorphine :
- Mésusage fréquent (injection IV, *sniff*) avec des risques infectieux et vasculaires
- Décès par potentialisation si buprénorphine et benzodiazépines, notamment chez les injecteurs et *sniffeurs* de buprénorphine.

Déclaration des cas graves

• La **déclaration des cas graves d'abus et de dépendance** liés à la prise de substances, médicament ou plantes ayant un effet psychoactif est **obligatoire** : déclaration au CEIP-Addictovigilance

• Il est par ailleurs recommandé aux pharmaciens d'officine de faire parvenir au CEIP-Addictovigilance, les **copies d'ordonnances falsifiées** concernant les traitements de substitution

• Tout vol ou détournement de **stupéfiants** doit être signalé sans délai, à l'Agence Régionale de Santé (ARS) et à l'Afssaps ainsi qu'aux autorités de police

Déplacements à l'étranger

• **Dans l'espace Schengen** (pour séjour ≤ 30 jours) : autorisation de transport, sollicitée par le patient à l'ARS (délégation territoriale) de la région d'exercice du prescripteur et délivrée sur la base de l'original de la prescription

• **Hors de l'espace Schengen ou pour séjour > 30 jours dans l'espace Schengen** : contacter l'Afssaps, Unité Réglementaire Stupéfiants et Psychotropes qui délivre les autorisations (prévoir 10 jours de délai)

Adresses utiles

• **CEIP-Addictovigilance**, Hôpital Pellegrin, CHU, 33076 Bordeaux Cedex,
05 57 57 48 58 ou 05 57 57 15 61 - ceip.addictovigilance@u-bordeaux2.fr

• **ARS**, Marie-Pierre Sanchez-Largeois, Pharmacien Inspecteur de Santé Publique,
Direction de l'Offre de Soins, Mission Pharmaceutique et Biologique
05 57 01 44 78 - marie-pierre.sanchez-largeois@ars.sante.fr

• **Afssaps**, Département des stupéfiants et psychotropes, Unité Réglementaire
01 55 87 35 91

Document disponible en ligne et téléchargeable sur **www.ars.aquitaine.sante.fr**

Réalisation - Service communication ARS Aquitaine (juin 2011)

Médicaments de substitution aux opiacés

Rappel des modalités de prescription et délivrance

Département Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie de Bordeaux

Agence Régionale de Santé Aquitaine

Médicaments de substitution aux opiacés : modalités de prescription et délivrance

Buprénorphine : Subutex® et génériques

Agoniste/Antagoniste des récepteurs opiacés

• **Statut** : LISTE I, soumis aux conditions de prescription et délivrance des stupéfiants

• **Dosages** : Subutex® : 0,4-2-8 mg ; génériques : 0,4-1-2-4-6-8 mg

• **Forme galénique et composition** : Comprimé sublingual. Excipients : lactose monohydraté, mannitol, amidon de maïs, povidone K 30, acide citrique anhydre, citrate de sodium, stéarate de magnésium, (+/- silice, talc)

• **Conditionnement** : Boîtes de 7 comprimés

• **Indication** : Traitement de substitution de la pharmacodépendance majeure aux opiacés, **dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique**

Modalités de prescription :

• **Primo-prescription** et **renouvellement** de la prescription **par tout médecin**
• **Ordonnance sécurisée, non renouvelable** d'une durée maximale de **28 jours**, portant le **nom de la pharmacie** choisie en accord avec le patient
• Privilégier la **prescription hebdomadaire en début de traitement**
• Dosage et posologie **en toutes lettres**

Modalités de délivrance :

• En début de traitement, la **délivrance quotidienne** et la **prise sur place** à la pharmacie d'officine sont **recommandées** (1 prise/jour, dissolution en 5 à 10 minutes par voie sublinguale)

Méthadone sirop®

Agoniste des récepteurs opiacés

Attention, ces 2 spécialités ne sont pas interchangeables

• **Statut :** STUPEFIANT

• **Dosages** : Flacons à 5, 10, 20, 40 et 60 mg

• **Forme galénique et composition** : Sirop (titre alcoolique: 1,8 % soit 14 mg d'alcool/ml de sirop soit 52,5 à 210 mg d'alcool/flacon ; saccharose : 2 à 9 g/flacon selon le dosage)

• **Conditionnement** : Boîtes unitaires : récipient unidose, bouchon de sécurité.

• **Indication** : Traitement de substitution de la pharmacodépendance majeure aux opiacés, **dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique**

Modalités de prescription :

• **Primo-prescription** par **médecin exerçant en CSAPA**, médecin exerçant dans les **services hospitaliers spécialisés** dans la prise en charge des toxicomanes ou médecin exerçant en **établissement de santé**
• **Relais ou renouvellement de prescription** : après stabilisation, un relais en ville peut être fait. Le prescripteur initial mentionne sur l'ordonnance le **nom du médecin** de ville choisi en accord avec le patient (« médecin relais ») et le **nom de la pharmacie ou du pharmacien** qui assurera la délivrance
Le pharmacien choisi doit être contacté par le médecin de ville
• **Ordonnance sécurisée, non renouvelable**, d'une durée maximale de **14 jours**
• Dosage et posologie **en toutes lettres**

Modalités de délivrance :

• En début de traitement, **délivrance quotidienne par l'établissement de santé ou le CSAPA**
• Après stabilisation, **délivrance en pharmacie d'officine** sur présentation de l'ordonnance du CSAPA et de celle du « médecin relais »
• **Délivrance quotidienne et prise sur place** à la pharmacie **recommandées**

Méthadone gélule®

Agoniste des récepteurs opiacés

• **Statut :** STUPEFIANT

• **Dosages** : Gélules à 1, 5, 10, 20, 40 mg

Forme galénique et composition : Gélule
Présence de carboxyméthylcellulose, gélifiant empêchant l'injection

• **Conditionnement** : Boîtes de 7 gélules, blister de sécurité

• **Indication** : Traitement de substitution de la pharmacodépendance majeure aux opiacés, **dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique**. En relais de la forme sirop, chez des patients traités par **méthadone sirop depuis au moins 1 an et stabilisés**, notamment sur le plan médical et des conduites addictives

Modalités de prescription :

• **Pas de primo-prescription** : la forme gélule n'est pas destinée à la mise en place d'un traitement par méthadone
• **Toujours en relais** d'un traitement stabilisé par méthadone sirop depuis 1 an au moins. En cas d'usage détourné de la gélule par un patient (tentative d'injection, *sniff*, usage illicite), revenir obligatoirement à une prescription de méthadone sirop. La **première prescription** de la gélule de méthadone sera faite par un médecin exerçant en CSAPA
• **Ordonnance sécurisée**, non renouvelable, d'une durée maximale de 14 jours
• Dosage et posologie **en toutes lettres**

• **Renouvellement de la prescription :**
- Etablissement d'un protocole de soins entre le patient, le médecin de ville et le médecin conseil de l'Assurance Maladie
- Consultation semestrielle en CSAPA pour renouvellement de prescription par le médecin de CSAPA, mentionnant le nom du médecin de ville choisi en accord avec le patient et le nom de la pharmacie ou du pharmacien qui assurera la délivrance.

Modalités de délivrance :

• Délivrance en pharmacie d'officine
• Sur présentation de la prescription initiale du CSAPA (« délégation hospitalière ») et de la prescription de renouvellement
Remarque : la durée de validité de la prescription initiale du CSAPA est de 6 mois

Stupéfiants, rappels : Délivrance fractionnée par **périodes de 7 jours** sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une seule fois ». Au-delà de **3 jours** suivant la date d'exécution de l'ordonnance, seul le reste de la fraction restant à couvrir au moment de la présentation de l'ordonnance doit être délivré. **Chevauchement d'ordonnance interdit** sauf mention expresse du prescripteur sur l'ordonnance