

Multidisciplinarité en pratique : exemple de la prise en charge des patients sous traitement de substitution aux opiacés.

Le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Nantes est régulièrement sollicité par des médecins et des pharmaciens pour répondre à des questions concernant les Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO). Ces questions sont diverses, mais montrent une difficulté dans la coordination des soins : analyse d'une situation.

Une patiente de 30 ans, ayant un parcours de consommation d'opiacés (héroïne, codéine, morphine, Subutex®, méthadone de rue) consomme du Subutex® (buprénorphine), 8 mg/jour depuis plus de 10 ans, prescrit par son médecin traitant. Elle se l'injecte deux fois par jour. Elle souhaite arrêter cette pratique d'injection et consulte dans une structure spécialisée. Il lui est alors proposé la mise en place d'un traitement par méthadone afin d'éviter le risque de mésusage (fractionnement et injection du Subutex®). Cependant elle ne donne pas suite à cette prise en charge, mettant en avant des contraintes trop importantes (rendez-vous et dosages urinaires réguliers).

Problème identifié : mésusage du Subutex®

 Deux molécules ont l'AMM dans l'indication de traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés : la buprénorphine haut dosage (BHD) et la méthadone.

 Le fractionnement de la prise n'est pas recommandé

La buprénorphine haut dosage (BHD) est un agoniste partiel des récepteurs μ aux opiacés et un antagoniste des récepteurs κ ; la méthadone est un agoniste des récepteurs μ aux opiacés. Ces deux molécules permettent, du fait de leur longue demi-vie d'élimination, une seule prise quotidienne évitant ainsi une centration sur le produit.

 La méthadone s'administre par voie orale et la BHD par voie sublinguale.

Néanmoins, certains consommateurs détournent la voie d'administration de la BHD, engendrant dans certains cas des conséquences sanitaires importantes : abcès, lymphoedème, dermite de type livedoïde. Pour éviter ce détournement de voie d'administration, la Suboxone® (association BHD et naloxone) a été commercialisée en 2012.

Problème identifié : nomadisme médical

 La primo-prescription de méthadone est réservée à certains prescripteurs : médecin exerçant dans un CSAPA (Centre de Soin d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie), médecin hospitalier ou exerçant en milieu pénitentiaire.

La méthadone peut être prescrite par un médecin généraliste uniquement après un relais effectué par le prescripteur initial vers le médecin traitant. Cette décision d'orientation s'appuie sur des critères de stabilisation du traitement. Le médecin traitant est alors choisi après accord entre le patient et le prescripteur initial. Au moment du relais, l'ordonnance du prescripteur initial doit mentionner le nom du médecin traitant choisi : il s'agit d'une ordonnance de délégation, qui devra être présentée au pharmacien d'officine lors de la primo-dispensation de la prescription effectuée par le médecin de ville. La validité de cette ordonnance de délégation est permanente.

 Multidisciplinarité

Si un patient consulte son médecin généraliste souhaitant une prescription de méthadone sans cette ordonnance, le médecin peut contacter le prescripteur initial. De même, s'il se présente à la pharmacie sans cette prescription ou sans la mention du nom de la pharmacie sur l'ordonnance, il est recommandé au pharmacien de se mettre en relation avec le prescripteur.

 Méthadone sirop et méthadone gélule : une différence galénique, mais un relai encadré réglementairement

La méthadone gélule est destinée uniquement aux patients traités par la méthadone sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives. La primo-prescription de méthadone gélule est, comme pour la méthadone sirop, réservée à certains prescripteurs (le tableau 1 synthétise les conditions particulières de prescription et délivrance des médicaments de substitution aux opiacés).

La patiente consulte à nouveau son médecin généraliste, qui lui prescrit de la méthadone, 40 mg/jour sous forme gélule pour 28 jours. La pharmacie délivre la totalité de l'ordonnance.

Problème identifié : absence d'équivalence entre les morphiniques

 *La mise en place d'un traitement de substitution aux opiacés chez un patient nécessite une période d'adaptation posologique.*

La dose initiale doit être la plus faible possible pour éviter les risques de surdosage et doit être administrée à partir de l'apparition des premiers signes de manque. Il est recommandé de commencer la méthadone 10 heures au moins après la dernière prise d'opiacés (24 h selon HAS, 2004), par une dose de 10 mg/j (maximum 30 mg/j). Cette dose sera ensuite augmentée très progressivement par palier de 5 à 10 mg/j tous les 1 à 3 jours minimum sans dépasser 50% de la dose initiale, jusqu'à obtention de la dose optimale (selon HAS, 2004). Concernant la BHD, pour éviter de précipiter un syndrome de sevrage, il est recommandé d'attendre au moins 24 heures après la dernière prise d'opiacés et d'instaurer un traitement avec 4 mg/j de BHD (8 mg maximum). La dose sera ensuite augmentée de 1 à 2 mg/j par paliers de 1 à 3 jours minimum en fonction de la réponse clinique (selon HAS, 2004). L'objectif de cette adaptation posologique est double : trouver la dose adéquate qui permettra au patient de ne pas ressentir de symptômes de manque et de *craving* d'une part et éviter un surdosage d'autre part. Les signes de surdosage d'un traitement par médicament de substitution aux opiacés sont ceux des opiacés (bien qu'ils soient amoindris avec la BHD du fait de ses propriétés agoniste partiel) : myosis, bradypnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, somnolence, coma avec hypotension artérielle, bradycardie, apnée. La dose létale de méthadone chez un sujet naïf ou peu dépendant aux opiacés est de 1 mg/kg/j.

Lors de l'instauration d'un traitement par méthadone, un contrôle urinaire doit être effectué avant la prescription. Il objective, entre autre, la prise d'opiacés.

La prise quotidienne de 40 mg de méthadone provoque des signes de surdosage chez la patiente (sédation importante).

Problème identifié : méthadone en vente sur le marché parallèle

 *Au-delà de l'aspect légal, la présence de méthadone de rue pose un problème de santé publique*

Actuellement, environ 4% des consommateurs de méthadone gélule l'obtiennent en l'achetant dans la rue (ANSM, 2014). Certains usagers commencent leur consommation de substances psychoactives par de la méthadone, pour d'autres c'est la première substance psychoactive ayant entraîné une dépendance, certains la consomment ponctuellement à la place de l'héroïne, d'autres encore la consomment pour commencer une auto-substitution dans la rue...

Elle donne alors son traitement à son compagnon qui le revend dans la rue.

Problème identifié : polyconsommation dangereuse

 *L'administration de BHD trop tôt après une prise d'opiacés peut précipiter un syndrome de sevrage.*

La BHD est un agoniste partiel-antagoniste avec une plus forte affinité pour les récepteurs aux opiacés que la méthadone. Si le délai entre la prise de méthadone (agoniste pur) et celle de BHD n'est pas suffisamment long, elle peut précipiter un syndrome de sevrage.

 *Pour soulager les symptômes liés au manque, certains sujets consomment divers psychotropes.*

Dans notre exemple, la patiente consomme de la codéine et des benzodiazépines :

- La codéine : une partie de la codéine est transformée dans l'organisme en morphine. Compte-tenu de la présence de BHD, dont l'affinité pour les récepteurs μ aux opiacés est plus forte que celle de la morphine, il est probable que la patiente n'ait pas ressenti de soulagement suite à la consommation de codéine.
- Des benzodiazépines : 29% des consommateurs de BHD dans le cadre d'un protocole de substitution consomment des benzodiazépines (ANSM, 2014). Les effets recherchés peuvent être divers : apaiser une anxiété, rechercher un effet psychoactif positif, diminuer des symptômes liés au manque. Or cette association présente un risque majeur : la dépression respiratoire.

La patiente consomme alors de nouveau du Subutex® : 2 mg 2 fois/jour en IV. Elle consomme également de la codéine et des benzodiazépines.

La patiente se présente finalement dans une autre structure spécialisée. Il lui est proposé soit un relai par méthadone sirop à 20 mg/jour, soit une hospitalisation pour organiser son sevrage. La patiente ne souhaite pas poursuivre les soins et préfère revoir son médecin généraliste. L'addictologue prend alors contact avec le médecin traitant : ils conviennent que le traitement ne peut être introduit qu'en milieu spécialisé, après un dosage urinaire, à une posologie moindre sous forme sirop. La délivrance devra être assurée quotidiennement par la pharmacie.



La collaboration entre professionnels de santé est indispensable dans la prise en charge des patients sous traitements de substitution aux opiacés.

Elle a été recommandée lors de la Conférence de Consensus de l'HAS en 2004 en soulignant « l'importance du travail en réseau [...] en particulier collaboration entre médecin de ville et le centre spécialisé ». Les rapports entre médecin et pharmacien sont également clairement décrits : le médecin doit contacter le pharmacien avant la prescription et indiquer le nom de ce dernier sur l'ordonnance, des contacts fréquents doivent être établis entre le médecin et le pharmacien en début de traitement et jusqu'à l'obtention de la posologie d'entretien ; de même en période de stabilisation. Globalement, « l'initialisation du traitement est le début d'une longue collaboration médecins-pharmacien, avec échange permanent d'informations ».

L'addictologue déclare ce cas au CEIP-A de Nantes.



Tout professionnel de santé doit obligatoirement déclarer les cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante ou médicament ou autre produit au CEIP-A du territoire duquel ces cas ont été constatés (art. R5132-114 du Code de la santé Publique).

Un respect des règles de prescription et de dispensation et une collaboration entre professionnels de santé est indispensable pour une prise en charge des patients sous TSO. Celle-ci peut parfois être complexe et nécessite une connaissance des spécificités, médicamenteuses et cliniques. C'est pourquoi, la formation initiale et continue pour les professionnels de santé, médecins et pharmaciens, concernant les traitements de substitution aux opiacés est indispensable avant la prise en charge des patients dépendants aux opiacés. Elle est recommandée par la HAS.

Comité de rédaction

Marylène GUERLAIS, Praticien Attaché
Caroline VICTORRI-VIGNEAU, MCU-PH
Pascale JOLLIET, PU-PH, chef de service

Jennyfer CHOLET, Praticien Hospitalier
Marie GRALL-BRONNEC, Praticien Hospitalier

Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance CEIP- Addictovigilance de Nantes

Service de Pharmacologie Clinique
Institut de biologie
9 quai Moncoussu
44093 Nantes Cedex 1
Tel : 02 40 08 40 96 Fax : 02 40 08 40 97
Mail : pharmacodependance@chu-nantes.fr

Service d'Addictologie

Pavillon Louis Philippe
Hôpital Saint Jacques
85 rue Saint Jacques
44093 Nantes Cedex 1
Tel : 02 40 84 61 16 Fax : 02 40 84 61 18

Haute Autorité de Santé, Conférence de Consensus, « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution », 2004.

ANSM, Comité technique des CEIP. Point 2.6 : résultats de l'enquête OPPIDUM 2013 ; Compte-rendu de séance-du 5 juin 2014.

	Buprénorphine > 0.2mg par voie orale (Subutex® et génériques)	Buprénorphine + naloxone (Suboxone®)	Méthadone Sirop	Méthadone Gélule
Liste	Liste 1		Stupéfiant	
Prescripteurs	Prescription par tout médecin	Prescription par tout médecin, sous contrôle d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la dépendance/addictions aux opiacés.	Prescription réservée aux médecins : - Exerçant en CSAPA - Hospitaliers - En milieu pénitentiaire Prescription par un médecin généraliste suite à une délégation de prescription par le primo-prescripteur (ordonnance de délégation, validité permanente).	Prescription réservée aux médecins : - Exerçant en CSAPA - Hospitaliers exerçant dans des services spécialisés dans les soins aux toxicomanes Prescription par un médecin généraliste suite à une délégation de prescription par le primo-prescripteur (ordonnance de délégation, validité permanente)
Type d'ordonnance	Ordonnance sécurisée			
Mention systématique du nom du pharmacien ou de la pharmacie d'officine sur l'ordonnance	Oui (selon HAS)	Oui (selon HAS)	Oui	Oui
Durée maximale de prescription	28 jours	28 jours	14 jours	28 jours
Fractionnement de la délivrance	7 jours au maximum, sauf mention contraire signalant : - Une délivrance quotidienne - Une absence de fractionnement <i>via</i> la mention « délivrance en une seule fois »		7 jours au maximum, sauf mention contraire signalant : - Une autre durée de fraction - Une délivrance quotidienne - Une absence de fractionnement <i>via</i> la mention « délivrance en une seule fois »	
Renouvellement de prescription	Interdit			
Chevauchement de prescription	Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur			
Délai de présentation de l'ordonnance	Absence de délai de carence : l'ordonnance peut être présentée à tout moment dans un délai de 3 mois pour obtenir la totalité (ou la fraction) du traitement prescrit. Lorsque la délivrance de la première fraction a eu lieu au cours des 3 premiers mois suivant la date de rédaction de la prescription, les autres fractions peuvent être délivrées dans un délai d'un an à compter de la date de prescription.		Délai de présentation de 3 jours pour obtenir la totalité (ou la fraction) du traitement prescrit. Au-delà, délivrance de la quantité nécessaire pour la durée de la prescription ou de la fraction de traitement restant à courir. Présentation de l'ordonnance de délégation lors de la première délivrance suite au relais médecin spécialisé-médecin généraliste. Il est conseillé au pharmacien de conserver une copie de cette ordonnance.	

Tableau 1 : Conditions particulières de prescription et délivrance des traitements de substitution aux opiacés.