

# Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage

## Sommaire

● Introduction	3
● Qu'est-ce que la buprénorphine haut dosage (BHD) ?	4
● Quelles sont les étapes préalables à l'instauration du traitement ?	7
● Comment initier et surveiller un traitement par BHD ?	8
● Quels sont les utilisations de la BHD en dehors du cadre de l'AMM ?	11
● Quelles sont les situations nécessitant une prise en charge particulière ?	14
● Comment arrêter un traitement par BHD ?	19
● Quelles sont les conditions de prescription et de délivrance de la BHD ?	20
● Références bibliographiques	21
● Annexe 1 : Critères de la dépendance à une substance selon le DSM IV	22
● Annexe 2 : Liste des spécialités commercialisées	23
● Annexe 3 : Ordonnance type de TSO par buprénorphine	24
● Annexe 4 : Références réglementaires	25

## Messages clés

- La buprénorphine haut dosage (BHD) est indiquée dans le **traitement substitutif de la dépendance avérée aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique**. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution. Pour être efficace, ce traitement doit s'inscrire dans le long terme. De manière habituelle, un traitement de substitution se poursuit pendant plusieurs années. Quand l'évaluation clinique et le souhait du patient amènent à envisager son interruption, celle-ci doit être réalisée avec précaution.
- **La BHD ne doit pas être utilisée dans le traitement des dépendances à des produits non opiacés** (cocaïne, cannabis, alcool...), elle peut être utilisée dans les cas de co-addiction incluant un opiacé.
- La **posologie maximale recommandée** dans l'autorisation de mise sur le marché est de 16 mg/jour.
- La **voie sublinguale** constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit. Les comprimés ne doivent pas être avalés. Il est nécessaire d'attendre leur dissolution complète sous la langue.
- En dehors de la phase d'initiation, le traitement par BHD sera pris **quotidiennement en une seule fois à heure fixe**. Les comprimés ne sont pas sécables.
- Dans l'intérêt du patient, celui-ci doit avoir un seul prescripteur et un seul dispensateur pour son traitement de substitution.
- Afin de ne pas engager un patient naïf aux opiacés dans ce traitement et d'objectiver la réalité de la consommation antérieure d'opiacés, il peut être utile d'effectuer, en accord avec le patient et avant l'instauration du traitement de substitution aux opiacés (TSO), une **recherche urinaire de produits opiacés** (morphine, héroïne, opium, codéine, pholcodine, buprénorphine et méthadone).

- La **posologie de stabilisation** est destinée à supprimer le syndrome de sevrage mais aussi à réduire l'appétence aux opiacés (*craving*). Elle est généralement comprise entre 8 et 12 mg par jour ; elle est atteinte en une à deux semaines.
- Une réévaluation de la prise en charge du patient (traitement des comorbidités, changement de molécule, etc.) est nécessaire dans les situations suivantes : absence de stabilisation à la posologie maximale de 16 mg, mauvais usage, comorbidité psychiatrique ou difficultés sociales. **En cas de difficultés pour obtenir une stabilisation ou en cas de période de crise avec déstabilisation**, il est recommandé au médecin généraliste de rapprocher les consultations et les prescriptions. Il pourra éventuellement **solliciter l'avis d'un addictologue**, contacter les réseaux de santé ou orienter le patient vers une structure spécialisée : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou consultation hospitalière.
- La prescription est faite sur **ordonnance « sécurisée »**. **Pendant le 1<sup>er</sup> mois de traitement**, il est recommandé de **prescrire** pour une **durée maximale de 7 jours**. Progressivement, la durée de prescription pourra atteindre **28 jours** au vu de l'observance et de l'absence de signes de mésusage.
- Depuis l'arrêté du 1<sup>er</sup> avril 2008, le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance le nom de la pharmacie choisie par le patient pour assurer la délivrance. De plus, il est de bonne pratique de **contacter le pharmacien** choisi avec le patient pour l'en informer et organiser avec lui la prise en charge du patient.

## Introduction

La buprénorphine haut dosage (BHD), définie comme la buprénorphine administrée par voie orale à des doses unitaires supérieures à 0,2 mg par prise, a été mise sur le marché en 1996, quelques mois après la méthadone, dans le traitement de substitution de la dépendance aux opiacés. En 2009, environ 130 000 personnes ont bénéficié en France du remboursement d'un traitement de substitution aux opiacés (TSO). Il s'agissait de la BHD pour 80 % d'entre eux (données CNAMTS).

La mise à disposition de ces traitements, plus large pour la buprénorphine, a rapidement montré des résultats positifs incontestables avec une diminution de la mortalité par overdose, une amélioration de l'accès aux soins et des conditions de vie des toxicomanes ainsi qu'une réduction des transmissions virales quand ces traitements étaient pris correctement.

L'apparition de mésusages de la buprénorphine, altérant l'efficacité et la sécurité de ce traitement : injection par voie intraveineuse, consommation par voie nasale ou fumée, association avec des benzodiazépines et usage détourné (trafic ou revente notamment et usage hors prescription) a conduit l'Afssaps à demander en 2006 la mise en place d'un plan de gestion des risques pour l'ensemble des spécialités à base de buprénorphine. Ce plan comprend des mesures de sécurisation du stockage et de la distribution du produit, une gestion spécifique de la pharmacovigilance, des études observationnelles et des mesures de minimisation des risques.

En complément, l'Afssaps a mis en place un suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance placé sous la responsabilité du Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble. Entre janvier 2007 et septembre 2009, 519 notifications provenant des professionnels de santé ont été collectées. Parmi ces notifications, on distingue 259 cas de mésusage soit la moitié de l'ensemble des événements ou effets indésirables signalés et 47 décès. Six cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés pendant la période du suivi, ainsi que 77 syndromes de sevrage chez l'adulte.

Dans ce contexte, l'Afssaps a souhaité rédiger et diffuser une mise au point destinée aux professionnels de santé afin de les aider dans la prise en charge des patients dépendants aux opiacés et de rappeler le bon usage de la buprénorphine haut dosage.

## Qu'est-ce que la buprénorphine haut dosage (BHD) ?

La BHD est actuellement le seul traitement de substitution aux opiacés (TSO) pouvant être initié par tout médecin.

Prise à dose suffisante et en sublingual, la buprénorphine a une durée d'action attendue d'au moins 24 heures.

*La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes  $\mu$  (effet plafond, forte affinité et faible activité intrinsèque); cette propriété agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  explique l'effet thérapeutique de substitution aux opiacés : lors du sevrage d'héroïne, la buprénorphine diminue rapidement les signes de sevrage puis, à doses efficaces, prévient, au long cours, la rechute de l'héroïnomanie en réduisant le craving.*

*Le caractère partiel de l'agonisme rend compte, outre l'effet plafond<sup>[1]</sup> limitant partiellement la dépression respiratoire, de deux situations cliniques particulières :*

- lorsqu'un patient consomme ou est traité au long cours, par un agoniste complet des récepteurs opioïdes  $\mu$  (exemple : méthadone, héroïne), l'administration sublinguale, sans délai suffisant, de buprénorphine (a fortiori, s'il s'agit d'une injection intraveineuse) induit un syndrome de sevrage opioïde : la buprénorphine qui dispose d'une forte affinité pour les récepteurs opiacés mais d'une moindre activité intrinsèque « chasse » l'agoniste complet (par exemple la méthadone ou l'héroïne) des récepteurs et provoque un syndrome de sevrage qui peut être grave ;*
- lorsqu'un patient est traité au long cours par buprénorphine, l'administration, sans attendre le sevrage de buprénorphine, d'un agoniste complet (par exemple : morphine) des récepteurs opioïdes  $\mu$  ne provoque pas de syndrome de sevrage mais réduit l'efficacité de l'agoniste complet. Chez ce type de patient, une douleur traumatique aiguë (exemple : douleur fracturaire de jambe) peut nécessiter un traitement par morphine qui, souvent, ne la soulage pas suffisamment en raison de la persistance de buprénorphine sur les récepteurs : il faut habituellement arrêter la BHD et augmenter temporairement la posologie de l'agoniste complet. Un contrat thérapeutique est souvent établi avec le patient pour éviter une escalade thérapeutique à moyen terme et revenir, au bout de quelques jours, à la posologie habituelle d'agoniste complet puis au TSO (BHD) en respectant à nouveau le délai entre les 2 médicaments.*

[1] Les agonistes/antagonistes ou agonistes partiels possèdent une efficacité limitée par un effet plafond c'est-à-dire que toute augmentation de dose n'entraînera pas une augmentation de l'effet thérapeutique indésirable.

Les spécialités contenant de la buprénorphine se présentent sous forme de comprimés sublinguaux non sécables (Annexe 2).

La BHD est **indiquée** dans le traitement substitutif des dépendances avérées aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Elle n'est pas indiquée dans les dépendances à des substances ou produits non-opiacés (cocaïne, alcool, cannabis...). Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution. Pour les patients mineurs, il est conseillé d'effectuer leur prise en charge dans un centre spécialisé en addictologie.

La prescription de BHD et la prise en charge globale qui l'accompagne permettent la prévention des rechutes et l'arrêt durable de la consommation des opiacés, illicites ou licites mais détournés de leur usage, ainsi que des risques associés (overdoses, contamination virale...). Elles concourent ainsi à la stabilisation psychique et affective des patients et à leur réinsertion sociale et professionnelle.

La buprénorphine est **contre-indiquée** :

- chez les patients ayant une hypersensibilité à la buprénorphine ;
- chez les enfants de moins de 15 ans ;
- dans les insuffisances hépatiques et respiratoires sévères ;
- en cas d'intoxication alcoolique ou de *delirium tremens* ;
- en association avec la méthadone ou les analgésiques morphiniques de palier III (diminution de l'effet antalgique du morphinique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage).

Dans les conditions normales d'utilisation, les **effets indésirables** les plus souvent retrouvés sont liés à l'action opioïde de la BHD : céphalées, vertiges, hypotension orthostatique, insomnie, somnolence, asthénie, constipation, nausées et vomissements, sudation.

La somnolence et le ralentissement idéo-moteur doivent faire rechercher la prise concomitante d'autres psychotropes et surtout de benzodiazépines, mais aussi d'alcool ou de cannabis.

La buprénorphine présente des **interactions** avec :

- l'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la buprénorphine ;
- la naltrexone indiquée dans le maintien de l'abstinence alcoolique ou aux opiacés : risque d'apparition d'un syndrome de sevrage ;
- les analgésiques de palier II (ex : tramadol, codéine, poudre d'opium) : risque de diminution de l'effet analgésique du morphinique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage ;
- les benzodiazépines : l'association avec des benzodiazépines expose au risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale, notamment en cas d'usage détourné de la buprénorphine par voie intraveineuse.

Il faut ainsi éviter de prescrire des benzodiazépines lors de l'instauration de traitement par BHD. Si un traitement par benzodiazépines est déjà en cours il doit être réévalué à l'occasion de cette prescription de BHD et en cas de dépendance aux benzodiazépines, une prise en charge adaptée doit être mise en œuvre de façon concomitante.

Pour une information exhaustive concernant les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi, les interactions et les effets indésirables, il est conseillé de se référer au résumé des caractéristiques des spécialités (voir sur le site de l'Afssaps à l'adresse suivante <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/index.php>).

## Quelles sont les étapes préalables à l'instauration du traitement ?

L'instauration du traitement par BHD implique un ou des **entretiens** permettant :

- d'évaluer les attentes du patient (abstinence, réduction des consommations), les objectifs et les motivations ;
- d'explorer les conduites addictives : consommations actuelles et modes de consommation (notamment voie d'administration, contexte), y compris boissons caféinées et stimulantes, alcool, cannabis, tabac, médicaments de substitution hors prescription, historique des consommations et des tentatives de traitement, y compris par TSO, addictions sans produit ;
- de relever les traitements associés ;
- de rechercher les comorbidités somatiques (en particulier hépatiques), les antécédents psychopathologiques et les comorbidités psychiques ;
- de préciser la situation sociale (notamment l'accès aux soins, la couverture sociale, les conditions de vie et le logement).

Il est important d'**informer le patient** des modalités du traitement par BHD, des contre-indications (en particulier du danger de l'association de benzodiazépines et/ou d'alcool avec la buprénorphine) et des dangers liés aux mésusages de la BHD.

Afin de vérifier la réalité de la consommation d'opiacés et ne pas engager un patient naïf aux opiacés dans ce traitement, il est utile d'effectuer une **recherche urinaire de produits opiacés** (morphine, héroïne, opium, codéine, pholcodine), de buprénorphine et méthadone en accord avec le patient, avant l'instauration du TSO.

Des analyses ultérieures peuvent être effectuées au cas par cas pour vérifier l'observance du sujet au protocole et l'absence de prise d'opiacés ou autre stupéfiant en plus du traitement de substitution. Elles contribuent à évaluer l'efficacité du traitement et ne doivent pas être conçues comme des outils de contrôle du comportement du sujet pouvant amener à le « sanctionner » en cas de « défaillance » (formulation de reproches, arrêt de la prise en charge...) De plus, les analyses urinaires sont inadaptées pour effectuer des ajustements de posologies.

Le médecin et le patient s'accorderont sur des objectifs et évoqueront un suivi au long cours. Le choix du pharmacien se fera en accord avec le patient. Le médecin prendra **contact avec le pharmacien** pour assurer ensemble les bonnes conditions de l'accueil du patient notamment en partageant avec lui les objectifs de la prise en charge et les modalités de la dispensation.

Une **prise en charge globale** prenant en compte les aspects psychologiques et sociaux sera proposée (cf. paragraphe sur le suivi d'un traitement par BHD), ceux-ci constituant d'importants facteurs pronostiques.

## Comment initier et surveiller un traitement par BHD ?

L'observance thérapeutique et la limitation des usages détournés sont fortement dépendantes de la qualité de la prise en charge pendant l'induction du traitement. Pour atteindre ces objectifs, une **alliance thérapeutique** doit être construite entre le patient, son médecin et son pharmacien.

Les contacts fréquents et les prescriptions rapprochées augmentent les chances de réussite du traitement. **Pendant le 1<sup>er</sup> mois de traitement**, il est recommandé de **prescrire** pour une **durée maximale de 7 jours**. Progressivement, la durée de prescription pourra atteindre **28 jours**, au vu de l'observance et de l'absence de signes de mésusage. La prescription de BHD doit être effectuée sur **ordonnance sécurisée** (Annexe 3). Il est souhaitable que la mention « premier mois de traitement » soit inscrite sur l'ordonnance durant cette période initiale.

La **délivrance quotidienne** par le pharmacien est recommandée **les quatorze premiers jours** avec, si possible, une prise sur place à la pharmacie. Il est nécessaire de rappeler au patient l'importance de la voie sublinguale qui constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit. Le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution, ce qui intervient habituellement en 10 mn environ. S'humecter la bouche préalablement avec de l'eau favorise la dissolution du comprimé et l'absorption du principe actif. En revanche, si elle est avalée, la buprénorphine subit une dégradation par un important effet de premier passage hépatique ; le traitement est alors inefficace. La prise sur place à la pharmacie contribue à éduquer le patient à la bonne utilisation du médicament.

Progressivement, et de façon individualisée, les délivrances seront moins fréquentes mais sans dépasser **7 jours**. La « mention expresse » du prescripteur demandant une « délivrance en une seule fois » de 28 jours maximum sera réservée à certaines situations (emploi, éloignement, déplacement, stabilisation de longue date...).

**La première prise du traitement se fera à l'apparition des signes de sevrage.** Selon les produits, ils interviennent entre 8 heures et 48 heures après la dernière prise.

Les signes de sevrage sont un larmoiement, une rhinorrhée, des frissons, des chauds/froids, des myalgies, des insomnies, de l'irritabilité, des signes d'anxiété et des troubles du sommeil, voire des insomnies. Ces signes sont aisément reconnus et signalés par le patient lui-même.

Si la première prise de buprénorphine est trop proche de la dernière prise d'opiacé agoniste (par exemple la méthadone ou l'héroïne, cf. paragraphe « Quelles sont les situations nécessitant une prise en charge particulière ? »), il apparaît un syndrome de sevrage dû à l'effet antagoniste de la BHD.



La dose de la **première prise de BHD** tiendra compte des éléments recueillis pendant les entretiens préalables (ancienneté et importance des consommations d'opiacés, consommations concomitantes, comorbidités). Elle est généralement comprise entre 4 et 8 mg. Il est à noter que le poids ou le genre n'est pas un facteur à prendre en compte pour le choix de la posologie.

L'effet substitutif intervient au bout de 45 à 90 minutes.

La posologie sera adaptée à chaque patient par paliers quotidiens de 2 à 4 mg jusqu'à disparition des signes de sevrage.

La **posologie de stabilisation** est destinée à supprimer le syndrome de sevrage mais aussi à réduire l'appétence aux opiacés (*craving*). Elle est généralement comprise entre 8 et 12 mg par jour et est atteinte en une à deux semaines. La **posologie maximale** recommandée dans l'autorisation de mise sur le marché est de 16 mg/jour.

Le traitement par BHD en phase de stabilisation sera pris quotidiennement en une seule fois à heure fixe. Il est important de préciser que les comprimés ne sont pas sécables.

**Une stabilisation non obtenue avec 16 mg, un mauvais usage, une comorbidité psychiatrique ou des difficultés sociales peuvent justifier une réévaluation de la prise en charge du patient (traitement des comorbidités, changement de molécule, etc.). Il est alors recommandé de recourir à l'avis d'un addictologue.**

**En cas de difficultés pour obtenir une stabilisation ou en cas de période de crise** avec déstabilisation, il est recommandé au médecin prescripteur de rapprocher les consultations et les prescriptions puis éventuellement de solliciter l'avis d'un addictologue, de contacter les réseaux de santé en addictologie ou d'orienter le patient vers une structure spécialisée<sup>(2)</sup> : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou consultation hospitalière d'Addictologie.

Les **signes évocateurs d'un sous dosage** sont les suivants :

- persistance de signes de sevrage ;
- envie de consommer (*craving*) ;
- tendance à raccourcir le délai entre les prises et donc entre les dates de délivrance ou de consultation (demandes de chevauchements) ;
- rapidité de la prise du traitement au réveil ;

(2) Le répertoire des structures spécialisées est disponible sur Drogues Info Service (0800 23 13 13, [www.drogues-dependance.fr](http://www.drogues-dependance.fr)).

- mésusages ;
- consommation d'autres substances ;
- irritabilité surtout à distance de la prise du traitement ;
- troubles du sommeil dont le réveil précoce.

Les bénéfices du traitement sont généralement observés rapidement. Il est nécessaire d'accompagner le patient dans un processus global de soins en proposant un **soutien socio-éducatif** (couverture maladie, logement, travail...), un **soutien psychologique** et un **soutien médical** adaptés pour :

- aider le sujet à faire face à ses polyconsommations : alcool, benzodiazépines, cocaïne, autres substances psychoactives, tabac...
- veiller à la prise en compte de ses difficultés psychologiques et à la prise en charge des éventuelles comorbidités psychiatriques ;
- traiter les comorbidités somatiques : surveillance clinique et biologique des infections par le VIH et le VHC, accès aux traitements anti-viraux ;
- aider le sujet à recouvrer une hygiène de vie au quotidien et une meilleure socialisation.

Une étroite collaboration dans le cadre d'un **réseau multidisciplinaire** est nécessaire pour garantir la qualité du suivi.

Cette prise en charge globale conditionne l'efficacité du traitement et donc le devenir et la qualité de vie du patient.

## Quelles sont les utilisations de la BHD en dehors du cadre de l'AMM ?

- L'usage abusif avec recherche d'effets psychotropes ;
- le recours à une voie d'administration autre que la voie sublinguale : voie nasale (« sniff »), fumée, injection par voie intraveineuse... ;
- la primodépendance ;
- l'auto-substitution, en dehors d'un protocole médical, avec de forts risques d'entretien voire d'aggravation du problème.

Les complications médicales liées à l'usage de drogues par voie intraveineuse sont nombreuses. Il est parfois peu aisé de distinguer les complications liées à la drogue injectée et les complications liées à l'injection à proprement parler, en particulier aux risques liés aux pratiques d'injection de comprimés.

On distingue le risque infectieux et le risque non infectieux.

### Le risque infectieux

Le risque infectieux est lié aux pratiques de manipulation et de préparation du matériel d'injection effectuées dans des conditions non aseptiques. La contamination n'est le plus souvent pas liée au produit injecté lui-même mais aux techniques dangereuses mises en œuvre lors du rituel d'injection.

Les pratiques d'injection à plusieurs exposent à des risques de contaminations liés au partage du matériel (seringue, filtre, cuillère, eau de dilution...). Le risque de contamination viral est ici le plus à craindre (VHC, VIH).

De plus, le risque infectieux persiste même si l'usager ne partage pas son matériel et consomme seul. Les bactéries et champignons sont alors en cause et peuvent entraîner des complications spécifiques (endocardites, candidoses systémiques avec localisation secondaire ophtalmique).

Ces auto-contaminations sont le fait d'une exposition au risque salivoporté<sup>(3)</sup>, manuporté ou à l'utilisation d'un matériel d'injection contaminé.

[3] Exemples de pratiques exposant au risque de transmission par la salive : couper le comprimé de BHD avec les doigts ou les dents avant de le dissoudre, arrachage du filtre à cigarette avec les dents, léchage de l'aiguille avant l'injection, léchage du point d'injection avant ou après l'injection...

Ce risque d'auto-contamination est encore souvent méconnu et sous-estimé par les usagers. Il convient donc de leur rappeler les règles d'asepsie à observer lors d'une injection.

### Le risque non-infectieux

L'injection d'excipients (amidon, stéarate de magnésium...) contenus dans des médicaments non-injectables provoque, en plus des lésions de la paroi des vaisseaux, des microembolies entraînant un lymphoedème avec lésions chroniques (« syndrome de Popeye » par œdème chronique des mains et/ou des pieds). D'autres complications vasculaires (thrombophlébites) ou ostéoarticulaires sont aussi observées.

L'administration de la BHD par voie intraveineuse expose également à une majoration des risques de dépression respiratoire et de surdosage, notamment lors de l'association de la BHD avec l'alcool et/ou les benzodiazépines.

Dans l'hypothèse d'un **mésusage, le médecin est amené à :**

- aborder la question directement avec le patient ;
- évaluer un possible sous-dosage ;
- réévaluer la situation psychologique et sociale du patient et le cas échéant, prendre l'avis d'un médecin spécialisé ou addictologue ;
- informer le patient des risques (infections, abcès, contamination VIH/VHC...) et des moyens pour les limiter (proposer l'usage d'outils tels que le Steribox®).

Dans l'attente d'une meilleure efficacité du traitement, il peut être utile d'adapter le cadre de délivrance en rapprochant les consultations et les prescriptions et en fractionnant davantage la délivrance. Il peut également être envisagé de changer de traitement de substitution.

La demande de matériel d'injection auprès du pharmacien ne doit pas entraîner l'arrêt de la relation thérapeutique mais la réévaluation du protocole afin de l'améliorer pour aider le patient à renoncer à l'usage de la voie veineuse. Cette demande doit donc être l'occasion d'entamer une discussion approfondie avec le patient pour mieux en saisir les motivations. Après délivrance du matériel d'injection, il est conseillé au pharmacien d'informer le prescripteur afin de réévaluer le protocole.

Par ailleurs, il existe d'autres pratiques comme le nomadisme médical (recherche par le patient de plusieurs prescripteurs, dispensation par plusieurs pharmacies) et le trafic et la revente de BHD qui nécessitent une étroite collaboration avec l'échelon médical de l'Assurance maladie.

En 2004, l'**Assurance maladie** a mis en place un **plan d'action** visant à améliorer la qualité de la prise en charge des patients bénéficiant d'un traitement de substitution de la dépendance aux opiacés et à contrôler les suspicions d'abus ou de détournement par les patients. Il prévoit l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin conseil et le médecin prescripteur. Dans le cas où le protocole de soins n'est pas respecté, les prestations de l'Assurance maladie peuvent être suspendues pour les patients contrevenants. Des procédures pénales peuvent également être ouvertes à l'encontre de ceux-ci.

Ce plan a été renforcé en 2007, en intégrant des actions de contrôle contentieux coordonnées à l'encontre des professionnels de santé ne respectant pas le cadre de prescription.

Ces dispositions ont été intégrées dans un arrêté ministériel du 1<sup>er</sup> avril 2008.

## Quelles sont les situations nécessitant une prise en charge particulière ?

### Prise en charge des co-addictions de patients substitués par buprénorphine

Il faut savoir dépister l'existence d'une co-addiction ou d'un abus associé à la consommation d'opiacés dès l'instauration du traitement de substitution. Le dépistage urinaire peut être un des outils pour repérer des addictions secondaires. Une absence de repérage précoce peut expliquer une difficulté de stabilisation du traitement de substitution mais peut aussi être à l'origine d'un phénomène de compensation par un autre produit et donc d'aggravation de la co-addiction en cours de traitement, si la posologie de BHD reste insuffisante. Cela se traduit en pratique essentiellement par des consommations accrues de benzodiazépines, tabac, cannabis, alcool ou cocaïne qui peuvent évoluer vers une réelle dépendance en tentant de pallier insidieusement le manque d'opiacés dû à un protocole inadapté de TSO (posologie insuffisante, prise en charge exclusivement médicamenteuse sans soutien global...). Il faut noter que la majorité des cas d'intoxication aiguë ayant ou non entraîné le décès du patient sont en fait des polyintoxications associant la buprénorphine à deux autres dépresses du système nerveux central, l'alcool et/ou les benzodiazépines.

Dans le cas du sevrage alcoolique du patient substitué par buprénorphine et naïf en benzodiazépines, l'utilisation de ces dernières molécules dans la prévention du syndrome de sevrage physique reste indiquée en s'assurant de la réelle abstinence en alcool et d'une durée courte de prescription ne dépassant pas 10 à 15 jours. Pour plus de sécurité, ce sevrage pourra être proposé au patient dans le cadre d'une hospitalisation.

**Dans le cas d'un sevrage complexe lié à une co-addiction à l'alcool et aux benzodiazépines, il est préférable de prendre l'avis complémentaire d'un addictologue.**

## Prise en charge de la douleur de patients substitués par buprénorphine

La prévalence des manifestations douloureuses chez les patients dépendant aux opiacés et/ou substitués est 2 à 3 fois plus élevée que celle de la population générale (Rosenblum *et al* 2003). Contrairement aux représentations habituelles, la prise régulière et à fortes doses d'opioïdes (y compris de TSO) ne rend pas les patients insensibles à la douleur mais au contraire entraîne une sensibilité exacerbée à la douleur (hyperalgésie).

La plainte douloureuse du patient doit être prise en compte et évaluée. Sa parole est le meilleur indicateur de la douleur ressentie. Le risque de sous-évaluation par le médecin, peut entraîner une insuffisance de la prise en charge de la douleur, avoir un effet néfaste sur le bien-être du patient et être à l'origine de rechutes ou d'automédications inadaptées. Devant tout syndrome douloureux, survenant chez un patient sous traitement de substitution, il convient donc d'évaluer l'intensité de la douleur (outil validé, par exemple l'Échelle Visuelle Analogique) et d'en rechercher l'étiologie. On recherchera le mécanisme physiopathologique (excès de nociception, neuropathique, mixte, psychogène) et les facteurs psychosociaux modulant sa perception. On s'assurera de la dose quotidienne de TSO réellement prise. Il convient en effet de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un syndrome de sevrage, qui peut être à l'origine de la douleur ou de son exacerbation.

Le traitement de la douleur sera alors déterminé en fonction de sa caractérisation et devra entraîner une adaptation du TSO. Une douleur nociceptive est sensible aux antalgiques alors que le soulagement d'une douleur neuropathique fera appel aux anti-dépresseurs, aux anti-épileptiques et aux thérapeutiques non pharmacologiques.

Sur le plan thérapeutique, le traitement étiologique et la prise en charge psychologique ou non-médicamenteuse seront complétés d'un traitement antalgique.

Du fait de sa très forte affinité pour les récepteurs  $\mu$  aux opiacés et de ses propriétés d'agoniste partiel, la buprénorphine est déconseillée en association avec des analgésiques morphiniques de palier II (codéine, tramadol, poudre d'opium) et contre-indiquée avec les paliers III de moindre affinité (morphine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl...): il existe un risque de déclenchement d'un syndrome de sevrage et réduction d'efficacité des morphiniques analgésiques (Alford DP *et al* 2006).

Proposition de stratégie antalgique face à une douleur aiguë (durée < 3 mois):

<b>EVA ≤ 3</b>	<b>Douleur légère</b>
<b>Stratégie 1</b>	Paracétamol (3-4 g/jour) ou AINS
<b>Stratégie 2</b>	Prévention de la douleur liée aux soins: MEOPA (N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub> , 50/50) ou lidocaïne crème/patch
<b>EVA = 4 - 6</b>	<b>Douleur modérée</b>
<b>Stratégie 3</b>	1. Paracétamol 3-4 g/jour + AINS. 2. Néfopam (60 à 120 mg/j) +/- paracétamol et AINS.
<b>Stratégie 4</b>	Fractionner (3 à 4 prises / jour) voire augmenter la dose de buprénorphine (en association avec stratégies 1 ou 3)
<b>EVA ≥ 7</b>	<b>Douleur sévère</b>
<b>Stratégie 5</b>	<b>Arrêter temporairement la buprénorphine.</b> Titration morphine à libération immédiate (voie intraveineuse ou per os) Puis convertir en morphine LP (/12 h) si douleur non rapidement résolutive. Après résolution de l'épisode douloureux aigu, la remise en place du traitement par BHD devra être réalisée avec précaution, pour éviter le déclenchement d'un syndrome de sevrage précipité, en attendant l'apparition des signes de sevrage

D'après Mialou *et al.* 2010.

Pour la prise en charge de douleurs chroniques sévères, il est nécessaire de demander l'avis d'un médecin spécialisé (Réseaux de santé: Équipe douleur, Équipe de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA), CSAPA). Celui-ci pourra notamment conseiller d'interrompre le traitement par BHD pour permettre un traitement par agonistes complets morphiniques voire un transfert de substitution vers la méthadone.



## Traitement de substitution pendant la grossesse et l'allaitement

Les posologies de buprénorphine devront parfois être augmentées en cours de grossesse pour maintenir l'efficacité de la substitution. Il est important ne pas interrompre le traitement de substitution pendant la grossesse afin de prévenir un syndrome de sevrage et un risque de reprise de la consommation chez la mère, sources de souffrance fœtale.

À l'accouchement, un syndrome de sevrage néonatal est possible : il est donc nécessaire d'informer l'équipe de la maternité du traitement de substitution pour lui permettre d'adapter l'accueil de la mère et du nouveau-né et de mieux prendre en charge l'éventuel syndrome de sevrage du nouveau-né. L'intensité de ce syndrome ne dépend pas de la posologie maternelle. Il survient dans un délai de quelques heures à quelques jours après la naissance. Ce syndrome se manifeste notamment par une irritabilité, des trémulations, un cri aigu et une hypertonie.

La quantité de buprénorphine et de ses métabolites ingérée *via* le lait est très faible : l'enfant reçoit (en mg/kg) environ 1 % de la dose maternelle. Au vu de ces données, l'utilisation de la buprénorphine est possible en cours d'allaitement.

## Relais méthadone-buprénorphine et buprénorphine-méthadone

### Passage de la buprénorphine à la méthadone

L'administration de méthadone chez un patient sous BHD n'entraîne pas de syndrome de sevrage. En cas d'arrêt de BHD pour un passage à la méthadone, il convient de prendre contact avec une structure spécialisée en addictologie (CSAPA ou hospitalière) qui seule pourra établir la primo-prescription de méthadone.

Un intervalle libre d'au moins 12 heures ou l'attente de l'apparition des premiers signes de sevrage suite à la dernière prise de BHD est souhaitable avant la première prise de méthadone.

### Passage de la méthadone à la buprénorphine

Le remplacement de la méthadone par la BHD peut être sollicité par des patients en raison, par exemple, d'effets indésirables tels que la prise de poids et une hypersudation.

Cette transition est plus délicate à réaliser que la précédente. L'administration trop précoce de BHD chez un patient traité par méthadone précipite l'apparition d'un important syndrome de sevrage. En cas de passage de la méthadone à la BHD, il est nécessaire de réduire au

préalable la méthadone à la dose la plus faible possible et d'attendre au moins 48 h après la dernière prise de méthadone et l'apparition des signes de sevrage.

Cette transition étant délicate au point de pouvoir entraîner des ruptures de prise en charge, il est recommandé d'orienter le patient vers un addictologue.

### Prescription aux services des urgences

Il ne doit pas être instauré de traitement de substitution aux opiacés au service des urgences.

En revanche, dans le cas où un patient se présente en état de sevrage, il est recommandé de prendre l'avis de l'équipe de liaison en addictologie, si celle-ci existe dans l'établissement. Dans tous les cas, un traitement symptomatique du sevrage avec éventuellement prescription et prise sur place d'agonistes opiacés, comme la BHD, sera proposé pour faciliter la mise en œuvre d'un traitement au long cours par les services spécialisés contactés en relais tels que les CSAPA.

### Prescription de « dépannage »

La prescription de « dépannage » doit être exceptionnelle et limitée à quelques jours (2-3 jours). Il est alors utile de prendre contact avec le prescripteur ou le pharmacien habituel. Une demande répétée de prescription de « dépannage » doit conduire à la réévaluation du traitement et le patient devra être orienté vers une structure de prise en charge spécialisée.

### Relais de prescription et déplacement à l'étranger

En cas de déménagement ou de départ en vacances du patient ou du praticien, il convient d'organiser la continuité des soins. Il est recommandé au prescripteur habituel de contacter le prescripteur qui prendra le relais ainsi que le pharmacien.

En cas de déplacement à l'étranger, le patient devra demander une attestation de transport délivrée par l'Agence régionale de santé (ARS) pour un déplacement au sein de l'Espace Schengen ou par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour un déplacement en dehors de l'Espace Schengen. Les informations relatives à ces demandes d'autorisation sont disponibles sur le site de l'Afssaps [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr).

## Comment arrêter un traitement par BHD ?

Pour être efficace, un traitement de substitution de la dépendance aux opiacés (TSO) doit s'inscrire dans le long terme. Quand l'évaluation clinique et le souhait du patient amènent à envisager son interruption, celle-ci doit être réalisée avec précaution. La période de fin de traitement constitue en effet un moment à risque.

Cela nécessite de revoir le patient plus régulièrement afin d'ajuster les posologies (diminution progressive des doses par paliers de 7 jours minimum, en tenant compte de l'état clinique du patient) et de s'assurer de l'absence de rechutes ou de compensation par d'autres substances. Il est souhaitable de revoir régulièrement le patient quelques temps après l'arrêt du traitement, cette période étant particulièrement à haut risque. En effet, on peut assister à une reprise de la consommation d'héroïne chez ces patients, alors que leur tolérance s'est réduite. Des décès par surdoses peuvent alors survenir.

Un suivi attentif est donc nécessaire dans les semaines qui suivent l'arrêt, tout particulièrement dans le premier mois, comme au début du traitement.

Le pharmacien devra être informé des conditions de l'arrêt du traitement. L'arrêt brutal de la BHD génère un syndrome de manque plus ou moins sévère différé dans le temps mais durable.

Dans la mesure où l'arrêt du TSO est très progressif, il ne nécessite pas la prescription de traitements symptomatiques associés.

## Quelles sont les conditions de prescription et de délivrance de la BHD ?

- Inscription sur la liste I des substances vénéneuses ;
- prescription sur une ordonnance dite « sécurisée » (répondant aux spécificités de l'arrêté du 31 mars 1999) ;
- prescription limitée à 28 jours ;
- délivrance fractionnée de 7 jours, sauf mention contraire du prescripteur ;
- l'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité ou pour la totalité de la fraction de traitement que si elle est présentée au pharmacien dans les 3 jours suivant sa date d'établissement ou la fin de la fraction précédente. Au-delà de ce délai, elle ne peut être exécutée que pour la durée de la prescription ou de la fraction de traitement restant à courir ;
- sauf mention expresse portée sur l'ordonnance, une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance, il n'y a pas de chevauchement<sup>(4)</sup> possible.

Depuis 2008, le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance le nom de la pharmacie choisie par le patient pour assurer la délivrance (arrêté du 1<sup>er</sup> avril 2008<sup>(5)</sup> en annexe 4).

De plus, il est fortement recommandé au prescripteur de contacter le pharmacien choisi avec le patient pour l'en informer et organiser la prise en charge du patient.

**L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de buprénorphine doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) de rattachement géographique. De même tout cas grave d'abus ou de pharmacodépendance doit être déclaré par les professionnels de santé au CEIP dont ils dépendent (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr), ou dans le cahier complémentaire du Dictionnaire Vidal).**

(4) Article R.5132-33 du code de la santé publique modifié par décret 2007-157 du 5 février 2007

Une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance prescrivant de tels médicaments, sauf si le prescripteur en décide autrement par une mention expresse portée sur l'ordonnance. Cette mention expresse n'étant pas clairement définie, le prescripteur est libre d'écrire : en complément de l'ordonnance du ... , chevauchement de X jours avec l'ordonnance du ...

Remarque : cet article n'envisage pas le cas où des prescripteurs différents seraient amenés à rédiger successivement une ordonnance de stupéfiant pour un même patient.

(5) Arrêté du 1<sup>er</sup> avril 2008 relatif à la liste des soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L.162-4-2 du code de la sécurité sociale (cf. annexe 4).

## Références bibliographiques

1. Conférence de consensus. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. ANAES. 2004
2. Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés. Recommandations professionnelles. Afssaps-Anaes, juin 2004
3. Centre de Référence des Agents Tératogènes. CRAT. [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)
4. Références liées à la douleur :
  - Rosenblum A, Joseph H, Fong C, Kipnis S, Cleland C, Portenoy RK. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone and residential treatment facilities. JAMA 2003; 289:2370-8.
  - Alford DP, Compton P, Samet JH. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine. Ann Intern Med 2006; 144 :127-34.
  - Mialou M, Richard B, Kauffmann J, Llorca PM, Courty P, Authier N. Stratégies antalgiques et médicaments de substitution aux opiacés. Courrier des Addictions 2010; 12(2) :24-6.

## Annexe 1

# Critères de la dépendance à une substance selon le DSM IV

La dépendance à une substance est un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

(1) Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :

- (a) besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
- (b) effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance.

(2) Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- (a) syndrome de sevrage caractéristique de la substance (v. les critères A et B des critères de Sevrage à une substance spécifique) ;
- (b) la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

(3) La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.

(4) Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.

(5) Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (p. ex. consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (p. ex. fumer sans discontinuer), ou à récupérer des effets.

(6) Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importants sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.

(7) L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boisson alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool).

Spécifier si :

- Avec dépendance physique : présence d'une tolérance ou d'un sevrage (soit des items 1 ou 2)
- Sans dépendance physique : absence de tolérance ou de sevrage (soit tant de l'item 1 que de l'item 2)

## Annexe 2

# Liste des spécialités commercialisées

**Substance active:** chlorhydrate de buprénorphine

### Dénomination

SUBUTEX 0,4 mg, comprimé sublingual  
SUBUTEX 2 mg, comprimé sublingual  
SUBUTEX 8 mg, comprimé sublingual

BUPRENORPHINE ARROW 0,4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE ARROW 1 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE ARROW 2 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE ARROW 4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE ARROW 6 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE ARROW 8 mg, comprimé sublingual

BUPRENORPHINE BIOGARAN 0,4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE BIOGARAN 2 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE BIOGARAN 8 mg, comprimé sublingual

BUPRENORPHINE MYLAN 0,4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE MYLAN 1 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE MYLAN 2 mg, comprimé sublingual

BUPRENORPHINE MYLAN 4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE MYLAN 6 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE MYLAN 8 mg, comprimé sublingual

BUPRENORPHINE SANDOZ 0,4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE SANDOZ 1 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE SANDOZ 2 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE SANDOZ 4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE SANDOZ 6 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE SANDOZ 8 mg, comprimé sublingual

BUPRENORPHINE TEVA 0,4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE TEVA 1 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE TEVA 2 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE TEVA 4 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE TEVA 6 mg, comprimé sublingual  
BUPRENORPHINE TEVA 8 mg, comprimé sublingual

### Liste des excipients

	Lactose	Mannitol	Acide citrique	Citrate de sodium	Povidone K30	Stéarate de magnésium	Silice anhydre	Talc	Sodium stéaryl fumarate	Amidon de maïs
Subutex® Schering-Plough	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI
Buprénorphine Arrow® - Biogaran® - Mylan® - Sandoz® - Téva®	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	OUI

## Annexe 3

### Ordonnance type de TSO par buprénorphine

Docteur Pierre MÉDECIN  
Médecin généraliste  
143 boulevard Anatole France  
93285 Saint-Denis Cedex

Le 30 septembre 2010

Tel: 00.00.00.00.00

M Jean PATIENT, 31 ans  
(1,75 m, 70 kg)

N° RPPS

EXEMPLE 1 :

Buprénorphine: quatre (4) milligrammes en une prise quotidienne sublinguale  
Délivrance quotidienne prise sur place à l'officine  
Pour deux jours

Traitement délivré à la pharmacie « d'Île de France » située au 147 boulevard Anatole France à Saint-Denis

EXEMPLE 2 :

Buprénorphine: huit (8) milligrammes  
Un comprimé en une prise sous la langue le matin  
Traitement à partir du 01 octobre 2010 pour sept jours

À délivrer en une seule fois par la pharmacie « d'Île de France » à Saint-Denis.

EXEMPLE 3 :

Buprénorphine: huit (8) milligrammes par jour  
Un comprimé en une prise sous la langue le matin

Traitement pour vingt-huit jours  
À délivrer en une seule fois par la pharmacie « d'Île de France » à Saint-Denis.

Mention de la prise unique quotidienne

Mode de délivrance: quotidien +/- prise sur place, hebdomadaire...

Mode d'administration par voie sublinguale

Mention de la pharmacie obligatoire

Nombres écrits en toutes lettres

Délivrance: en une seule fois

Signature immédiatement sous la dernière ligne

Nombre de spécialités prescrites (y compris dosages et présentations différentes)





## Annexe 4

# Références réglementaires

### Article L.162-4-2 du code de la sécurité sociale

La prise en charge par l'assurance maladie de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, dont la liste est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, est subordonnée à l'obligation faite au patient d'indiquer au prescripteur, à chaque prescription, le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance et à l'obligation faite au médecin de mentionner ce nom sur la prescription qui doit alors être exécutée par ce pharmacien.

L'arrêté mentionné à l'alinéa précédent désigne, parmi les soins ou traitements figurant sur la liste, ceux pour lesquels, compte tenu des risques importants de mésusage, d'usage détourné ou abusif, la prise en charge par l'assurance maladie est subordonnée à l'élaboration du protocole de soins prévu par l'article L. 324-1 soit pour l'ensemble des patients en cas de risque majeur pour leur santé, soit seulement en cas de constatation par les services du contrôle médical de l'assurance maladie d'usage détourné ou abusif. La prescription des soins et traitements ainsi désignés peut être antérieure à l'établissement du protocole prévu à l'article L. 324-1.

## Arrêté du 1<sup>er</sup> avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale

La ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative,

Vu le code de la sécurité sociale, et notamment ses articles L. 162-4-2 et L. 324-1 ;

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles R. 5121-153 et R. 5132-97 ;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;

Vu l'avis du conseil de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés en date du 28 mars 2007 ;

Vu la saisine de la commission des accidents du travail et des maladies professionnelles en date du 21 mars 2007,

Arrête :

### Article 1

Sont soumises à l'obligation prévue au premier alinéa de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale les spécialités pharmaceutiques contenant les substances suivantes :

- buprénorphine haut dosage, définie comme la buprénorphine administrée par voie orale à des doses unitaires supérieures à 0,2 mg par prise ;
- flunitrazépam ;
- méthadone ;
- méthylphénidate.

### Article 2

Sont en outre soumises à l'obligation prévue par le second alinéa de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale les spécialités pharmaceutiques contenant les substances suivantes :

1° En cas de mésusage ou d'abus, tels que définis, respectivement, au 4° de l'article R. 5121-153 du code de la santé publique, aux 5° de l'article R. 5121-153 et 2° de l'article R. 5132-97 du même code :

- buprénorphine haut dosage, définie comme la buprénorphine administrée par voie orale à des doses unitaires supérieures à 0,2 mg par prise ;
- flunitrazépam ;
- méthadone ;
- méthylphénidate ;

2° Pour tout traitement, dès son initiation :

- méthadone présentée sous forme de gélule.

### Article 3

Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 1<sup>er</sup> avril 2008.

Pour la ministre et par délégation :  
Le directeur de la sécurité sociale,  
D. Libault  
Le directeur général de la santé,  
D. Houssin

## Ce document a été réalisé avec la collaboration de :

### Experts

ALBERTINI Françoise	Centre hospitalier Edouard Toulouse (Marseille)
AUTHIER Nicolas	CEIP de Clermont-Ferrand / Consultation Pharmacodépendance
AVRIL Nathalie	GAIA Paris
BEAUVÉRIE Patrick	Centre hospitalier spécialisé Paul Guiraud (Villejuif)
DELILE Jean-Michel	Comité d'Étude et d'Information sur la Drogue (Bordeaux)
EDEL Yves	AP-HP Pitié Salpêtrière - ECIMUD
FABRY Patrick	Pharmacie Fabry (Plouhinec)
GUILLET Jean-Yves	RTARN (Nantes)
KAMMERER Etienne	Médecin Généraliste (Mulhouse)
MAGNIN Claude	Médecin Généraliste (Besançon)
MALLARET Michel	CEIP de Grenoble
PFAU Grégory	ASUD
SAINTE-MARIE Thierry	AP-HP Bicêtre - ECIMUD
SEC Isabelle	AP-HP Hôtel-Dieu – Urgences médico-judiciaires

### Représentants institutionnels

CANARELLI Tiphaine	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT)
HERSZKOWICZ Albert	Direction Générale de la Santé (DGS)
<b>Afssaps</b>	
COURNE Marie-Anne	DEMEB/Département stupéfiants et psychotropes
DEGUINES Catherine	DEMEB/Unité PTC 3
MONZON Emilie	DEMEB/Unité PTC 3
RICHARD Nathalie	DEMEB/Département stupéfiants et psychotropes

### Acronymes

AP-HP	Assistance Publique –Hôpitaux de Paris
CEIP	Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
RTARN	Réseau Toxicomanie Addictologie Région Nantaise
ECIMUD	Équipe de coordination et d'intervenants auprès des malades usagers de drogues
ASUD	Autosupport et réduction des risques des usagers de drogues