



**THESE POUR LE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement le 7 septembre 2020 à POITIERS

Par Monsieur Jordan CADILLON (05/08/1994)

Prise en charge des patients sous  
méthadone à l'officine

Composition du jury :

- **Président du jury** : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur de Toxicologie
- **Directrice de thèse** : Madame HUSSAIN Didja, Maître de conférences en Pharmacie galénique (HDR)
- **Co-directeur de thèse** : Monsieur RICHARD Denis, Pharmacien, Chef de service de la pharmacie centrale du Centre Hospitalier Henri Laborit à Poitiers



**PHARMACIE**

**Professeurs**

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

**Maîtres de Conférences**

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- CHAUZY Alexia, Pharmacologie, pharmacocinétique
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie

- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie
- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

**AHU**

- BINSON Guillaume

**PAST - Maître de Conférences Associé**

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- ELIOT Guillaume, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

**Professeur 2<sup>nd</sup> degré**

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

**Poste de Doctorant**

- FREYSSIN Aline

# REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Bernard FAUCONNEAU**, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce Jury, pour votre gentillesse et votre pédagogie tout au long de ces études, veuillez accepter mes plus sincères remerciements et mon plus grand respect.

**A ma directrice de thèse, Madame Didja HUSSAIN**, je vous remercie profondément pour avoir accepté de diriger ce travail, pour votre disponibilité et votre confiance.

**A Monsieur Denis RICHARD**, un grand merci pour vos idées, vos conseils, votre expérience, vous m'avez accordé votre temps afin de partager vos connaissances sur ce sujet, et je vous en suis très reconnaissant.

Un grand merci à **toute l'équipe de la Pharmacie GRUEL VILLENEUVE**, de m'avoir si bien intégré à l'équipe et m'avoir tant apporté dans notre pratique quotidienne.

Merci à **M. et Mme GRUEL VILLENEUVE** de m'avoir donné ma chance, et de m'accorder votre confiance.

Merci à **Christiane BOSSUET**, pour tous ces échanges enrichissants à la pharmacie.

Merci à l'équipe de la **Pharmacie du COUREAU**, qui m'a beaucoup appris au cours de mes études.

**A mes parents**, merci pour vos précieux conseils, merci pour tout ce que vous faites pour nous, et merci d'être toujours là pour nous quel que soit le choix que nous faisons.

**A mes amis**, vous et vos surnoms fantastiques, j'espère que cette belle histoire commencée à Poitiers va durer encore de très nombreuses années...

Enfin, à **Charline**, merci pour tout ce que tu fais pour moi, pour ta gentillesse et ta bonne humeur naturelles, tu m'apportes tant de bonheur au quotidien.

## Table des matières

REMERCIEMENTS .....	3
INTRODUCTION .....	7
PREMIERE PARTIE : LA METHADONE .....	9
I. Histoire de la méthadone.....	10
II. Présentation et dosages.....	11
III. Indications .....	13
IV. Cadre légal.....	15
1. Support de prescription .....	15
2. Durée de traitement délivrable.....	16
3. Délai de présentation de l'ordonnance.....	16
4. Obligations légales à l'officine.....	17
5. Synthèse .....	18
V. Pharmacodynamie.....	19
VI. Pharmacocinétique .....	19
1. Absorption.....	19
2. Distribution.....	19
3. Biotransformation .....	20
4. Elimination.....	20
5. Synthèse .....	22
VII. Contre-indications .....	23
VIII. Mise en place et gestion du traitement .....	23
1. La première phase : induction du traitement .....	24
2. La deuxième phase : réduction des symptômes subjectifs.....	25
3. La troisième phase : phase de maintien.....	26
4. Mesure de la méthadonémie .....	28
5. Evaluation de l'allongement de l'intervalle QT .....	30
6. Relais Hôpital – Ville .....	30
7. Passage de la forme sirop à la forme gélule.....	31
8. Suivi du traitement.....	31
IX. Effets indésirables .....	31
X. Surdosage .....	33
XI. Mises en garde et précautions d'emploi.....	33

XII.	Interactions médicamenteuses .....	35
1.	Associations contre-indiquées .....	35
2.	Associations déconseillées .....	36
3.	Associations faisant l'objet de précautions d'emploi.....	37
4.	Associations à prendre en compte.....	39
DEUXIEME PARTIE : PLACE DE LA METHADONE DANS LA PRISE EN CHARGE DES DEPENDANCES AUX OPIACES.....		41
I.	Stratégies thérapeutiques.....	42
1.	Généralités .....	42
2.	Prise en charge .....	44
II.	Épidémiologie.....	47
TROISIEME PARTIE : POLITIQUE DE REDUCTION DES RISQUES.....		53
I.	Les trousse de prévention.....	54
II.	Programme d'échange de seringue en pharmacie .....	56
III.	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD) .....	57
IV.	Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) .....	58
V.	Consultations Jeunes Consommateurs (CJC) .....	58
VI.	Salle de consommation à moindre risque ou « salle de shoot ».....	59
VII.	CSAPA BUS, ou « Bus Méthadone » .....	60
QUATRIEME PARTIE : CONSEIL OFFICINAL.....		61
I.	Les compétences et les atouts du pharmacien et de l'officine .....	62
1.	Proximité, fidélité, confiance, lien social.....	62
2.	Neutralité et confidentialité.....	63
3.	Professionnel du médicament.....	63
II.	Accompagnement au quotidien des patients sous méthadone .....	64
1.	Modalités de prise.....	64
2.	Effets indésirables .....	64
3.	Mésusage .....	65
4.	Stockage et élimination des médicaments .....	66
III.	Rôle actif d'observation du pharmacien d'officine .....	66

IV.	Cas particuliers .....	68
1.	Grossesse, allaitement, fertilité .....	68
2.	Prison et garde à vue.....	70
3.	Méthadone et voyage .....	70
4.	Quand et comment arrêter un traitement de substitution aux opiacés ?.....	72
5.	Passage de la forme sirop à la forme gélule.....	74
6.	Méthadone et douleurs.....	74
7.	Risques dentaires et prévention .....	78
8.	Méthadone et travail.....	79
V.	Limites et perspectives.....	81
1.	Décès par surdosage de MSO.....	81
2.	Le refus de délivrance à l'officine.....	82
3.	Primo-prescription de méthadone en ville .....	83
4.	Une spécialité contre les douleurs en vue .....	83
	CONCLUSION .....	84
	Liste des abréviations.....	90
	Table des illustrations.....	91
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	92
	SERMENT DE GALIEN .....	96

# INTRODUCTION

Les opioïdes constituent une famille de produits obtenus à partir de l'opium, substance sédatrice d'origine naturelle provenant de cultures de pavot, et agissant sur les **récepteurs opioïdes** dont les ligands sont les opiacés (morphine, héroïne, codéine, etc...) ou les opioïdes (méthadone, fentanyl, buprénorphine, etc...). Une de leurs caractéristiques majeures est leur capacité à **induire une dépendance psychique et physique**.

Dérivé d'hémisynthèse de la morphine extraite de l'opium, **l'héroïne** représente la drogue la plus recherchée de la classe des opiacés. Elle peut être injectée par voie intraveineuse, sniffée ou fumée. En 2017, le niveau d'expérimentation (usage au moins une fois dans la vie) de l'héroïne en population générale en France est d'environ 1,5% parmi les 18-64 ans. Le nombre d'expérimentateurs d'héroïne en France parmi les 11-75 ans est estimé à 600 000 personnes.

De plus, on observe ces dernières années une forte augmentation des **dépendances aux médicaments opioïdes**, indiqués notamment dans la prise en charge de la douleur, avec des conséquences sanitaires dramatiques. Les Médicaments de Substitution aux Opioïdes (MSO) que sont la méthadone et la buprénorphine sont tout à fait adaptés à une prise en charge de ces addictions aux médicaments opioïdes.

Les traitements de substitution opiacée (TSO) par buprénorphine haut dosage (BHD) et méthadone ont été commercialisés en France, officiellement et dans le cadre d'AMM, en 1995. L'intérêt de ces TSO est de « **permettre aux patients de modifier leur consommation et leurs habitudes de vie pour recouvrer une meilleure santé et une meilleure qualité de vie** », selon la Haute Autorité de Santé.

Les bénéfices de ces médicaments ne sont plus à démontrer. En effet, la littérature médicale apporte maintenant de nombreuses preuves de leur efficacité<sup>1</sup> :

- Sur la réduction de la mortalité ;
- Sur la réduction des pratiques d'injection ;
- Sur la réduction de la délinquance ;
- Sur une amélioration de la qualité de vie des patients ;
- Sur la réduction des coûts sanitaires et sociaux générés par l'usage de drogues illicites.

---

<sup>1</sup> HAS, 2004, Conférence de consensus : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO\\_court.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf)

Les patients peuvent ainsi apprendre à gérer leur dépendance et, à terme, sortir de la consommation des opiacés illicites ou licites. Tout ceci n'est possible que par une **étroite collaboration** entre tous les professionnels de santé en lien avec le patient, et avec le patient lui-même.

En 2017, on estime à environ 180 000 le nombre de personnes ayant eu une prescription de MSO. La BHD, prescrite à 61% des patients, reste le traitement le plus fréquent devant la **méthadone qui concerne 38% des patients**. Cependant, il y a une différence majeure entre ces deux médicaments : la prescription initiale (donc l'initiation du traitement) de la méthadone est obligatoirement réalisée par un médecin spécialiste, alors que celle de la BHD peut l'être en ambulatoire par un médecin généraliste.

Il se met donc en place autour du patient traité par la méthadone un véritable **réseau de santé**, avec une coordination indispensable entre le médecin spécialiste, les infirmières de la structure spécialisée, le médecin généraliste et le pharmacien. C'est en ce sens que je trouve la méthadone particulièrement intéressante à étudier, le pharmacien ayant un rôle important à jouer dans la prise en charge de ces patients et la réussite de leur traitement.

Dans un premier temps, nous verrons la méthadone en détail : son histoire, ses indications et contre-indications, son cadre légal, ses avantages et ses inconvénients...

Puis, nous détaillerons sa place dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés, en faisant un point épidémiologique.

Nous poursuivrons ensuite par une brève analyse de la politique de réduction des risques (RdR) mise en place par les autorités depuis plus de vingt ans.

Enfin, nous terminerons par une partie officinale, dans laquelle nous détaillerons les atouts et les compétences du pharmacien d'officine, ses rôles et ses devoirs, mais également les limites et les perspectives d'avenir du traitement par la méthadone.



**PREMIERE PARTIE :**  
**LA METHADONE**

## I. Histoire de la méthadone<sup>2</sup>

Dans les années 1880, en parallèle au développement de la chimie, se crée en Allemagne un contexte de recherche accrue d'antipyrétiques et d'antalgiques : commercialisation de l'Antipyrin® en 1884, du Pyramidon® en 1897 et du Novalgin® en 1921.

Par la suite, la recherche de molécules possédant des propriétés antalgiques et antispasmodiques se poursuit, et en 1937 deux chimistes de la firme allemande Hoescht, **Max Eisleb** et **Gustav Schaumann**, découvrent la **péthidine**. Quelques temps plus tard, en 1938, un dérivé de la péthidine est synthétisé par deux chercheurs de l'IG Farbenindustrie : **Max Bockmühl** et **Gustav Ehrhart**. La molécule est brevetée sous le nom **VA 10820**.

Les premières expérimentations seront menées en 1942, le VA 10820 prenant le nom de code **Amidon®**. Son utilisation durant la 2<sup>nd</sup>e Guerre Mondiale **ne dépassera pas le cadre expérimental** : la péthidine lui sera préférée car mieux connue et plus accessible.

Après la Seconde Guerre Mondiale, les Forces Alliées récupèrent l'ensemble des brevets détenus par la firme IG Farbenindustrie. Les données issues de la recherche seront dans le même temps collectées par le **Département Américain de Renseignement Commercial** (*U.S. Department of Commerce Intelligence*).

**C'est à partir de 1947 que l'Amidon® prendra le nom de méthadone**, attribué par le Conseil de la Pharmacie et de la Chimie de l'Association Médicale Américaine (*Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association*). C'est également cette même année que la firme Lilly fera l'acquisition des droits de la méthadone pour 1\$, et commercialisera une spécialité sous le nom de **Dolophin®**.

A la suite d'expérimentations en 1960, le comité des narcotiques du conseil de recherche médicale (*Narcotics Committee of the Health Research Council*) de New York mandate le biochimiste Vincent Dole (1913-2006) pour effectuer des recherches sur la prise en charge de la dépendance à l'héroïne.

L'étude, menée conjointement avec **Marie Nyswander** et **Marie-Jeanne Kreek**, montre que la méthadone, à la posologie de 80-120 mg / jour permet, contrairement à la morphine utilisée jusqu'alors, **d'empêcher de ressentir le manque en héroïne, d'améliorer l'état de santé global tout en permettant une reconstruction sociale de l'utilisateur dépendant des opiacés**<sup>3</sup>.

---

<sup>2</sup> RVH-Synergie, juin 2013, La découverte de la méthadone par les nazis ! : [https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/histoire\\_de\\_%20la\\_%20methadone\\_flyer\\_51.pdf](https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/histoire_de_%20la_%20methadone_flyer_51.pdf)

<sup>3</sup> Dole VP, Nyswander MA ; 1965 ; Medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction : a clinical trial with methadone hydrochloride ; 193(8):646-650

En France, les premières expérimentations sur la méthadone ont été menées dans les années 1970. Sa **commercialisation en 1995** est intervenue dans un climat de méfiance. Ce climat s'est depuis adouci, malgré toujours quelques pesanteurs et grandes peurs autour du médicament lui-même, héritage de plusieurs décennies d'idéologie anti-substitution et pro-abstinence et de combats idéologiques.

Pourtant, le **rapport bénéfices-risques** de ce médicament est scientifiquement **indiscutable**. Et, de ce fait, progressivement, un nombre croissant de patients a bénéficié d'un traitement de substitution par méthadone (61 500 patients en 2017<sup>4</sup>).

Le traitement s'est en quelque sorte banalisé ou, tout du moins, a fini par être déstigmatisé.

## II. Présentation et dosages<sup>5,6</sup>

La méthadone est indiquée dans la prise en charge des pharmacodépendances majeures aux opiacés chez les adultes et les adolescents de plus de 15 ans volontaires, et se présente sous deux formes galéniques distinctes, sirop ou gélule.

La forme sirop a été la première sur le marché, avec 5 dosages différents depuis 1995 :

- |                  |   |                            |
|------------------|---|----------------------------|
| ○ 5 mg / 3,75 mL | } | Depuis le 21 mars 1995     |
| ○ 10 mg / 7,5 mL |   |                            |
| ○ 20 mg / 15 mL  |   |                            |
| ○ 40 mg / 15 mL  | } | Depuis le 18 décembre 1995 |
| ○ 60 mg / 15 mL  |   |                            |

Depuis le 17 janvier 2000, un fût de 5 litres de méthadone dosée à 1,33 mg / mL est sur le marché (réservé à l'usage hospitalier). Il est exclusivement destiné à une utilisation dans le cadre d'une distribution automatisée : le récipient alimente un automate de distribution permettant de faire varier le volume distribué.

Liste des excipients de la forme buvable : acide sorbique, glycérol, D-xylose, saccharose, éthanol, concentré pour sirop d'orange amère, eau purifiée.

---

<sup>4</sup> OFDT, mars 2019, Tableau de bord « Traitement de substitution aux opioïdes » : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>

<sup>5</sup> HAS, 8 février 2017, Avis de la Commission de la Transparence : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15536 METHADONE-CHLORHYDRATE DE METHADONE PIS RI Avis2 CT15536&15456.pdf>

<sup>6</sup> Base de données publique de médicaments, RCP de la méthadone : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61610484&typedoc=R#RcpIndicTherap> et <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>



Figure 1 : Méthadone sous forme sirop

Précautions particulières de manipulation du sirop :

- Le flacon ne doit jamais être ouvert à l'avance.
- Le sirop doit être bu immédiatement après l'ouverture du flacon.
- Il ne faut pas conserver de flacon ouvert ou à demi consommé.

La forme gélule est apparue ensuite en septembre 2007, avec 5 dosages différents :

- 1 mg
- 5 mg
- 10 mg
- 20 mg
- 40 mg

Liste des excipients de la forme gélule : carmellose sodique, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté.

Liste des excipients composant l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxydes de fer (E172) rouge, noir et jaune (uniquement pour la coiffe).



Figure 2 : Méthadone sous forme gélule

La méthadone sous forme gélule a été mise sur le marché afin d'éviter le problème d'amertume de la forme sirop et de limiter la prise de poids du patient. C'est pour éviter le mésusage (notamment l'injection IV) qu'elles sont réservées aux patients déjà traités et stabilisés avec la solution buvable. Aussi, des **substances gélifiantes** ont été introduites dans les gélules pour empêcher la transformation de leur contenu en solution injectable.<sup>7</sup>

#### Précautions particulières de manipulation de la gélule :

- Les gélules ne doivent jamais être déconditionnées à l'avance et doivent être avalées immédiatement après déconditionnement de la plaquette.
- Il faut découper une unité de la plaquette thermoformée, et peler chaque unité à partir du coin non scellé pour accéder à la feuille d'aluminium qui peut être percée afin de libérer la gélule.

A l'heure actuelle, la méthadone n'est inscrite à aucun groupe générique.<sup>8</sup>

### III. Indications<sup>9,10</sup>

**METHADONE, sirop** : « Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

**METHADONE, gélule** : « Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment sur le plan médical et des conduites addictives ».

**HORS AMM** : « Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte, uniquement en dernier recours après rotation des opioïdes et traitement adjuvant bien conduits, après une évaluation effectuée par une équipe spécialisée (soins palliatifs ou douleur) ».

---

<sup>7</sup> Le Moniteur des Pharmacies, 19 avril 2008, Tout pour éviter le mésusage des gélules de méthadone, revue n°2726 : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2726/tout-pour-eviter-le-mesusage-des-gelules-de-methadone.html>

<sup>8</sup> ANSM, 22 novembre 2019, Répertoire des médicaments génériques : [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/962f5e3898aeb31638420f2f0eade942.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/962f5e3898aeb31638420f2f0eade942.pdf)

<sup>9</sup> Base de données publique de médicaments, RCP de la méthadone : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61610484&typedoc=R#RcpIndicTherap> et <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>

<sup>10</sup> AFSSAPS (recommandations), juin 2010 : [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0f8ed3dd2a116934a6fe38cf56367eb8.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0f8ed3dd2a116934a6fe38cf56367eb8.pdf)

La méthadone est donc utilisée en thérapeutique en tant que MSO (Médicament de Substitution aux Opiacés). Pour être qualifiés de MSO, les médicaments doivent répondre à un ensemble de critères qui dérivent d'une première définition datant de 1966<sup>11,12</sup> :

- Avoir les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le produit à substituer.
- La durée d'action doit être longue, au moins 24 heures, pour ne pas nécessiter plusieurs prises par jour et de façon à éviter les fluctuations d'effets, et en particulier les signes et symptômes de manque.
- Ils ne doivent pas ou peu générer d'euphorie, ni d'effet de renforcement pour le produit lui-même ou les autres drogues.
- Ils doivent s'administrer par voie orale ou sublinguale, et ne pas comporter (ou peu) d'attrait pour une autre voie, notamment intraveineuse.
- Ils doivent être compatibles avec une qualité de vie sociale satisfaisante.

En outre, ils doivent avoir reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication. En France, seulement trois médicaments ont été qualifiés de MSO : la **méthadone**, la **buprénorphine haut dosage** (SUBUTEX®), et l'**association buprénorphine haut dosage + naloxone** (SUBOXONE®).

Les termes TSO (Traitement de Substitution des Opiacés) et MSO (Médicament de Substitution des Opiacés) sont utilisés de façon distincte. En effet, les TSO ne se limitent pas à la prescription de MSO, mais comportent des notions de prise en charge globale et d'alliance thérapeutique avec le patient. **Les TSO constituent une pratique, les MSO ne sont que des moyens.**

A noter que l'**Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies** (OFDT) préconise désormais d'utiliser le terme « Traitement de substitution aux opioïdes » au lieu de « Traitement de substitution aux opiacés », les opioïdes incluant les opiacés (substances naturelles, dérivées de l'opium) et les opioïdes de synthèse qui entraînent de plus en plus d'addictions ces dernières années<sup>13</sup>.

Ces traitements, historiquement prescrits dans le traitement substitutif de la dépendance à l'héroïne, sont **efficaces dans la prise en charge de la dépendance à tous les types d'opioïdes** (comme par exemple les antidouleurs opioïdes).

---

<sup>11</sup> DOLE, NYSWANDER and KREEK, 1966, Arch Int Med, p. 304-309

<sup>12</sup> OFDT, juin 2003, Synthèse des informations disponibles sur la substitution aux opiacés : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxfj6.pdf>

<sup>13</sup> OFDT, mars 2019, Tableau de bord « Traitement de substitution aux opioïdes » : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>

## IV. Cadre légal<sup>14,15</sup>

La méthadone est un médicament classé comme **stupéfiant**, disponible en ville. Cependant, sa prescription initiale est réservée à certains médecins spécialistes :

- Médecins exerçant dans les CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) et les CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues)
- Médecins hospitaliers à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire

Dans la suite de la prise en charge du patient, le relais hôpital-ville peut se faire lorsque le patient est capable de gérer son traitement seul, que la posologie de la méthadone est stable et que les analyses urinaires sont négatives lors de la recherche de stupéfiants.

C'est un traitement quasi exclusivement réservé au traitement de substitution des pharmacodépendances aux opiacés, mis en place sous les conditions suivantes :

- Être adulte ou adolescent (au moins 15 ans)
- Avoir donné son consentement pour le traitement
- Bénéficier d'un suivi spécifique médical, social et psychologique relatif à ce traitement
- Se soumettre à des examens d'urine périodiques pour le contrôle du traitement

### 1. Support de prescription

La méthadone doit être prescrite sur une **ordonnance sécurisée** (cf annexe 1) établie, en primo-prescription, par un spécialiste, ou par un médecin généraliste en cas de renouvellement.

Au moment du relais avec le médecin de ville, l'ordonnance du prescripteur initial devra mentionner le nom du médecin traitant choisi (par accord entre le patient et le spécialiste).

Le renouvellement mensuel de la prescription se fait sur une ordonnance sécurisée de ville établie par tout prescripteur, mais la présentation de la prescription initiale du spécialiste est nécessaire même si elle date de plus d'un an.

---

<sup>14</sup> Meddispar : <http://www.meddispar.fr/>

<sup>15</sup> Base de données publique de médicaments, RCP de la méthadone : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61610484&typedoc=R#RcpIndicTherap> et <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>

Lors du premier renouvellement de prescription par le médecin traitant, le patient présentera au pharmacien d'officine l'ordonnance de délégation du primo-prescripteur ainsi que celle du médecin traitant. Le patient présentera également l'ordonnance de délégation du primo-prescripteur en cas de changement de pharmacie d'officine.

La prescription est recevable si l'ordonnance est sécurisée et comporte les mentions suivantes :

- Identification du prescripteur
  - Date
  - Nom du patient
  - Dénomination du médicament
  - Dosage
  - Posologie
  - Durée de prescription
  - Nom de la pharmacie dispensatrice
  - Nombre de médicaments prescrits dans le cadre prévu à cet effet
  - Signature
- En toutes lettres**

## 2. Durée de traitement délivrable

Le fractionnement de la délivrance est **limité à 7 jours maximum**, quelle que soit la forme galénique, sauf mention expresse du prescripteur. Le prescripteur peut préciser sur l'ordonnance la durée de chaque fraction, ou exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois », ou même préciser que la dispensation doit se faire quotidiennement. **La durée maximale de prescription est de 14 jours pour la forme buvable, et de 28 jours pour la forme gélule.**

La délivrance de méthadone par la procédure exceptionnelle (décret du 5 février 2008 ; délivrance d'une boîte supplémentaire pour les traitements chroniques) ou par renouvellement de la prescription est interdite.

## 3. Délai de présentation de l'ordonnance

L'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité que si elle est présentée au pharmacien dans les **trois jours suivant sa date d'établissement**. Au-delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à couvrir. Par conséquent, la spécialité doit être déconditionnée pour délivrer le nombre exact d'unités thérapeutiques prescrites.

Dans le cadre d'une prise en charge en établissement de santé, pour les patients hospitalisés, ou dans le cadre d'une prise en charge en établissement pénitentiaire, le traitement est délivré quotidiennement sous contrôle médical ou infirmier.

Dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire, la délivrance est effectuée par une pharmacie de ville ou par un CSAPA / CAARUD. Le nom du pharmacien choisi par le patient (en accord avec le médecin) doit être mentionné sur l'ordonnance.

#### 4. Obligations légales à l'officine

Lors de la dispensation, le pharmacien doit mentionner sur l'ordonnance :

- Le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier (propre à chaque médicament délivré) ;
- La date d'exécution ;
- La dénomination du médicament et la quantité délivrée en unités de prise ;
- Le timbre de l'officine.

Transcriptions ou enregistrement à l'ordonnancier :

- Nom, adresse et spécialité du prescripteur
- Nom et adresse du patient
- Nom et adresse du porteur de l'ordonnance lorsque celui-ci n'est pas le malade et, s'il est inconnu du pharmacien, les références d'une pièce justifiant son identité
- Date de délivrance
- Dénomination du médicament et quantité délivrée
- Quantité délivrée

En ce qui concerne **l'archivage**, le duplicata de l'ordonnance (ou à défaut une photocopie) doit être conservé (format papier ou numérique), après exécution et apposition des mentions obligatoires, pendant **3 ans**.

Le cadre de prescription et de délivrance de la méthadone a pour objet de limiter le risque d'abus, d'usage détourné ou d'intoxication accidentelle, notamment la prise du médicament par des patients non dépendants aux opiacés, peu tolérants voire totalement naïfs, pour lesquels il existe un risque léthal à partir d'une dose de l'ordre de 1 mg/kg.

En cas d'usage détourné ou de mésusage avéré de la gélule par un patient (tentative d'injection, usage illicite), le médecin devra obligatoirement revenir à une prescription de méthadone sous forme sirop.

La méthadone est un médicament susceptible de faire l'objet d'un mésusage : de ce fait, la prise en charge par l'Assurance Maladie dépend de la mention par le médecin sur l'ordonnance du **nom du pharmacien** qui sera en charge de la délivrance du traitement.

En ce qui concerne la **conservation** de la méthadone à l'officine :

- Dans des armoires ou locaux fermés à clé et munis d'un système d'alerte ou de sécurité renforcée.
- À une température ne dépassant pas 25°C.

Il est important de savoir que la méthadone est un médicament qui nécessite une **surveillance particulière** pendant le traitement : cette surveillance est effectuée par le médecin, selon les modalités prévues par l'AMM. En revanche, il n'y a pas de mention spécifique à porter sur l'ordonnance conditionnant la dispensation du médicament par le pharmacien.

## 5. Synthèse

	<b><u>Méthadone, sirop</u></b>	<b><u>Méthadone, gélule</u></b>
<b><u>Registre</u></b>	<b>Stupéfiant</b>	<b>Stupéfiant</b>
<b><u>Prescripteur</u></b>	PIH = médecins hospitaliers + CSAPA Renouvellement possible par le généraliste si accord du spécialiste	
<b><u>Support de prescription</u></b>	<b>Ordonnance sécurisée</b>	
<b><u>Délai de présentation de l'ordonnance</u></b>	<b>3 jours</b> (sinon, déconditionnement)	
<b><u>Durée maximale de prescription</u></b>	<b>14 jours</b>	<b>28 jours</b>
<b><u>Durée de traitement délivrable</u></b>	<b>7 jours</b> Sauf mention expresse du prescripteur	
<b><u>Prise en charge par l'Assurance Maladie</u></b>	<b>Oui,</b> S'il y a le nom de la pharmacie dispensatrice sur l'ordonnance	
<b><u>Archivage</u></b>	Duplicata (ou photocopie) conservé <b>3 ans</b> (format papier ou numérique)	

Figure 3 : Tableau récapitulatif sur la législation encadrant la méthadone sous forme sirop et sous forme gélule

## V. Pharmacodynamie<sup>16</sup>

La méthadone est un **agoniste des récepteurs opiacés**, qui agit principalement sur les récepteurs  $\mu$ . Elle possède des propriétés analgésiques et antitussives, et entraîne un syndrome de dépendance pharmacologique. Cependant, ses propriétés euphorisantes sont faibles.

Il faut être conscient des risques liés à une prise de méthadone en dehors de l'indication prévue, en particulier la toxicité chez les enfants et les personnes naïves ou peu dépendantes aux opiacés : la dose de 1 mg/kg peut en effet entraîner la mort.

## VI. Pharmacocinétique<sup>17,18</sup>

### 1. Absorption

Liposoluble, la méthadone est bien absorbée au niveau digestif, puis subit un effet de premier passage hépatique conduisant à des métabolites inactifs.

### 2. Distribution

La méthadone se lie à l'albumine et aux autres protéines plasmatiques et tissulaires, ce qui peut expliquer ses effets cumulatifs et sa **lente vitesse d'élimination** (son taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 60 à 90%). Ses concentrations tissulaires (poumon, foie, rein) excèdent sa concentration plasmatique.

Elle diffuse à travers le placenta, et est excrétée dans le lait.

Sa **demi-vie plasmatique est de 12 à 18 heures** (moyenne 15 heures) après une administration orale unique.

---

<sup>16</sup> Base de données publique de médicaments, RCP de la méthadone : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61610484&typedoc=R#RcpIndicTherap> et <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>

<sup>17</sup> Base de données publique de médicaments, RCP de la méthadone : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61610484&typedoc=R#RcpIndicTherap> et <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>

<sup>18</sup> Dr CAER Yves et Dr GERBAUD Colette, décembre 2012, Réseau Ville-Hôpital Synergie, Le Flyer n°49 : <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/743-instaurer-le-traitement-et-adaptation-de-la-posologie-de-methadone-dans-le-traitement-de-substitution-opiacee.html>

Des **variations de concentrations plasmatiques inter-individuelles** sont observées chez les patients. Pour des patients recevant 100 ou 120 mg par jour de méthadone, la demi-vie plasmatique du produit est de 13 à 47 heures (moyenne 25 heures). Le **suivi des taux plasmatiques** pour la conduite du traitement est d'utilité discutée dans la littérature.

### 3. Biotransformation

La méthadone est métabolisée principalement au niveau hépatique, par **les CYP 3A4 et 2D6**, où elle subit une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison ; les métabolites sont inactifs.

Des études réalisées à la fin des années 1990 ont permis de caractériser les enzymes impliquées dans le métabolisme hépatique et intestinal de la méthadone. Elles permettent de comprendre, prévoir et prévenir la majorité des interactions métaboliques impliquant la méthadone. Ces enzymes, de la **famille du cytochrome P450**, présentent une **grande variabilité** dans leur activité, activité qui est déterminée génétiquement et qui se trouve aussi sous influence environnementale. Ceci explique en grande partie la forte variabilité inter-individuelle des concentrations de méthadone dans le sang pour une même dose, et explique également la modification du métabolisme de ce médicament en fonction des co-prescriptions et des autres substances consommées par le patient.

### 4. Elimination

La méthadone est excrétée par **filtration glomérulaire** puis subit une réabsorption rénale. Sa clairance rénale diminue avec l'augmentation du pH urinaire.

**L'excrétion urinaire**, dose-dépendante, représente la voie principale d'élimination. Après l'administration d'une dose unique, 20% sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 13% sous forme métabolisée ; 20 à 40% de la dose initiale sont également excrétés dans les fèces sous forme métabolisée via la bile.

La méthadone peut être trouvée dans la sueur et la salive.



Figure 5 : Graphique de la concentration en héroïne dans le sang en fonction des multiples prises au cours de la journée

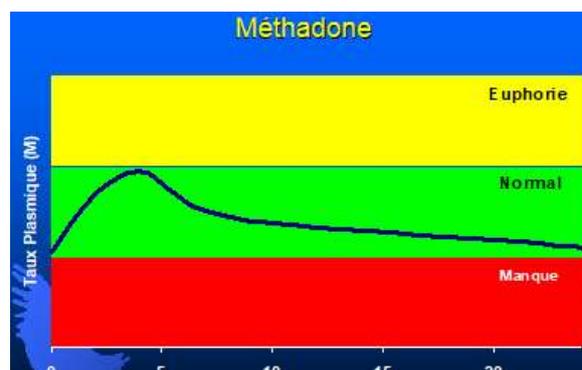


Figure 4 : Graphique de la concentration en méthadone dans le sang au cours de la journée, après une seule prise quotidienne

Les figures ci-dessus<sup>19</sup> illustrent bien l'avantage des propriétés pharmacologiques de la méthadone. Elles permettent, lorsque la posologie quotidienne est adaptée, de faire disparaître l'alternance entre les périodes d'euphorie et les périodes de manque (liée à la consommation d'opiacés comme l'héroïne), et de garantir une concentration d'opiacé dans le sang presque constante et comprise dans l'intervalle thérapeutique sur 24 heures.

La demi-vie de 24 à 36 heures de la méthadone assure au patient une imprégnation continue en opiacé tout au long du nyctémère. L'absence d'effet euphorisant est la conséquence d'un **pic plasmatique atteint seulement dans les 2 à 4 heures suivant la prise** (quelle que soit la forme galénique). C'est à ce moment que les éventuels signes de sédation pourront être observés, indiquant un surdosage.

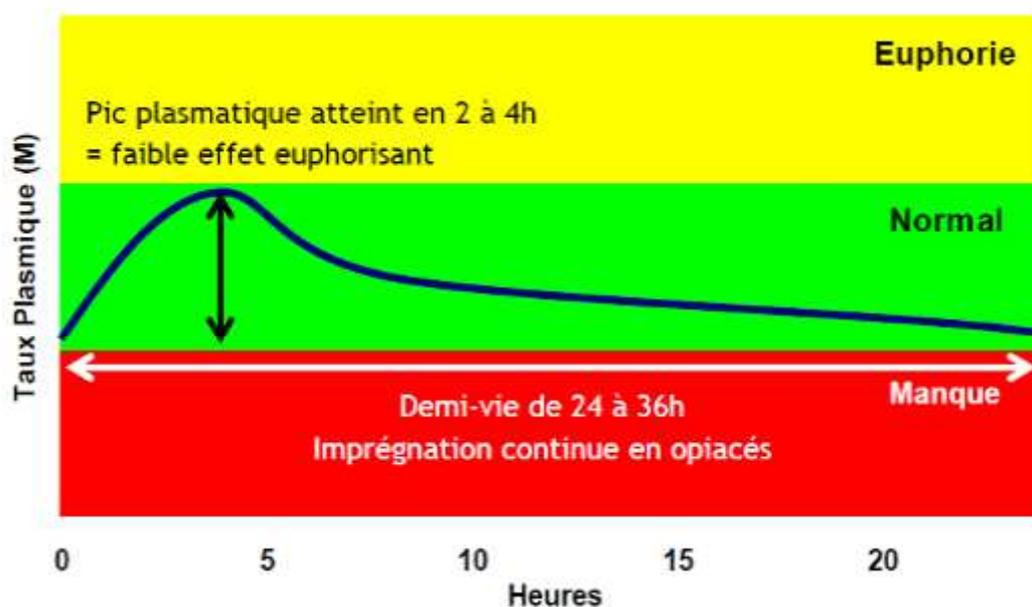


Figure 6 : Profil pharmacocinétique de la méthadone

Le **steady-state** est un paramètre important dans la mise en place et l'adaptation d'un traitement par méthadone. En effet, un équilibre des taux sanguins est atteint en **4 à 5 jours** en moyenne (variable en fonction des patients, cela peut être plus long). En pratique, après chaque adaptation de la posologie, il faudra attendre 4 à 5 jours pour atteindre l'équilibre de la concentration sanguine.

<sup>19</sup> DOLE, V.P & NYSWANDER, 1982, Pharmacological Treatment of Narcotic Addiction

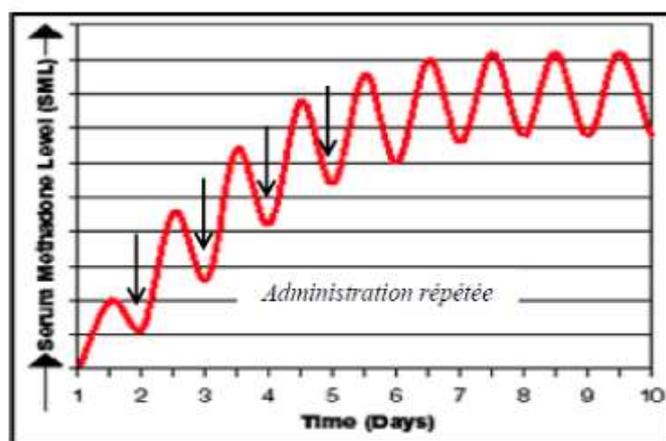


Figure 7 : Illustration graphique du phénomène de steady-state après administration quotidienne d'une posologie fixe de méthadone

## 5. Synthèse<sup>20</sup>

Paramètre	Propriétés de la méthadone
<b>Mode d'action</b>	Agoniste complet des récepteurs opiacés $\mu$
<b>Biodisponibilité</b>	80 à 95% par voie orale
<b>Métabolisation</b>	En métabolites inactifs et non toxiques. Fait intervenir le cytochrome CYP450 et est influencée par : - Les inducteurs enzymatiques : Antituberculeux, antiretroviraux... - Les inhibiteurs enzymatiques : Cimétidine, fluvoxamine...
<b>Demi-vie</b>	24 à 36h en moyenne
<b>Stockage</b>	Principalement hépatique Egalement dans le tissu adipeux
<b>Pic plasmatique</b>	Atteint en 2 à 4 heures Influencé par de nombreux facteurs ( <i>prise d'alcool, état de santé général...</i> )
<b>Steady-state</b>	4 à 5 jours

Figure 8 : Résumé succinct des propriétés pharmacologiques de la méthadone

<sup>20</sup> Dr CAER Yves et Dr GERBAUD Colette, décembre 2012, Réseau Ville-Hôpital Synergie, Le Flyer n°49 : <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/743-instaurer-du-traitement-et-adaptation-de-la-posologie-de-methadone-dans-le-traitement-de-substitution-opiacee.html>

## VII. Contre-indications<sup>21</sup>

Les contre-indications sont les suivantes :

- **Hypersensibilité** à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Enfants et adolescents de **moins de 15 ans** ;
- Situation à **risque élevé de dépression respiratoire**, en particulier les patients avec une insuffisance respiratoire sévère ;
- Patients présentant un **iléus paralytique constitué** ;
- Association à un **agoniste-antagoniste morphinique** (buprénorphine, nalbuphine), à un **antagoniste morphinique partiel** (naltrexone, nalméfène), au citalopram, à l'escitalopram, la **dompéridone** ou l'**hydroxyzine**, le **millepertuis**, l'**oxybate de sodium** ou la **pipéraquline**.

## VIII. Mise en place et gestion du traitement<sup>22,23</sup>

Si la mise en place d'un traitement par la BHD ne nécessite pas de précautions particulières, ce qui constitue probablement une des raisons expliquant le choix d'en faire un traitement de première intention que peut prescrire tout médecin généraliste (en France), il n'en est pas de même pour l'initiation d'un traitement par la méthadone.

Lorsque les précautions d'usage sont respectées, le traitement se révèle efficace et sûr. Néanmoins, cette molécule est un opiacé puissant qui peut exposer à un risque accru de mortalité si certaines règles ne sont pas suivies, notamment au cours des premiers jours de traitement. Il est donc judicieux de rappeler les règles qui doivent entourer la mise en place et le suivi d'un traitement par la méthadone, dans le but d'améliorer le **rapport bénéfices-risques** et de faciliter l'adhésion au traitement par le patient lui-même.



Figure 9 : Recherche de la meilleure balance bénéfices-risques possible

<sup>21</sup> Base de données publique de médicaments, RCP de la méthadone : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61610484&typedoc=R#RcpIndicTherap> et <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>

<sup>22</sup> Dr CAER Yves et Dr GERBAUD Colette, décembre 2012, Réseau Ville-Hôpital Synergie, Le Flyer n°49 : <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/743-instaurer-le-traitement-et-adaptation-de-la-posologie-de-methadone-dans-le-traitement-de-substitution-opiacee.html>

<sup>23</sup> BONNET Nicolas & al, novembre 2014, Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine - Edition Respadd : <https://www.federationaddiction.fr/app/uploads/2014/11/Guide-addictologie.pdf>

Au moment de l'instauration du traitement, le patient, volontaire, doit accepter les règles de la prise en charge<sup>24</sup> :

- Être suivi régulièrement au sein de l'établissement de santé ou au sein du CSAPA / CAARUD.
- Se soumettre à une analyse urinaire à l'instauration du traitement : celle-ci permet de vérifier la réalité d'une consommation récente d'opiacés et l'absence de prise de méthadone comportant un traceur spécifique et faisant l'objet de son autorisation de mise sur le marché. Ce contrôle urinaire permet de s'assurer qu'un même patient ne bénéficie pas de deux suivis avec prescription de méthadone.

## 1. La première phase : induction du traitement

Cette phase a pour objectif de supprimer les **signes cliniques objectifs** de manque, tels que la mydriase, les réflexes tendineux augmentés, le larmoiement, les rhinorrhées, la pilo-érection et les douleurs liées au sevrage opiacé. Elle doit être la plus courte possible (2 à 3 jours), pour ne pas discréditer le traitement aux yeux du patient, mais c'est également le moment où le risque d'overdose est le plus important.

La première dose quotidienne (habituellement de **20 à 30 mg** selon le niveau de dépendance physique<sup>25</sup>) doit être administrée au moins 10 heures après la dernière prise d'opiacés. Cette posologie présente l'avantage d'un bon rapport bénéfice/risque permettant la suppression des premiers signes de manque tout en évitant au maximum les risques d'overdose.

Cependant, la mise en place du traitement nécessite quelques précautions<sup>26</sup> :

- Il n'y a pas de relation spécifique entre la consommation d'une quantité donnée d'opiacés (héroïne, codéine, buprénorphine...) et la posologie de méthadone nécessaire au patient.
- Le fait que le patient déclare qu'il a déjà pris un certain dosage de méthadone ne signifie pas que l'équipe médicale doit se montrer moins prudente. En effet, une prise isolée et une prise répétée toutes les 24 heures n'ont pas les mêmes

---

<sup>24</sup> Base de données publique de médicaments, RCP de la méthadone : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61610484&typedoc=R#RcpIndicTherap> et <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>

<sup>25</sup> Base de données publique de médicaments, RCP de la méthadone : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61610484&typedoc=R#RcpIndicTherap> et <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>

<sup>26</sup> Dr CAER Yves et Dr GERBAUD Colette, décembre 2012, Réseau Ville-Hôpital Synergie, Le Flyer n°49 : <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/743-instauration-du-traitement-et-adaptation-de-la-posologie-de-methadone-dans-le-traitement-de-substitution-opiacee.html>

conséquences sur les taux sanguins de méthadone (phénomène de steady-state), et donc sur les risques associés (notamment de surdosage).

- « Commencer bas et augmenter doucement » doit donc être une règle absolue.

## 2. La deuxième phase : réduction des symptômes subjectifs

L'objectif de cette seconde phase est de s'orienter vers une adaptation plus fine de la posologie de méthadone, afin de supprimer les **symptômes subjectifs de manque** tels que l'anxiété, la fatigue, l'irritabilité, les troubles du sommeil, le réveil précoce, les tendances dépressives, et notamment le **craving** qui peut être considéré comme un des signes résiduels et persistant du manque.

Le craving est un terme importé des Etats-Unis : *to crave* qui signifie « avoir terriblement besoin, « avoir très envie », « être avide de ». Le craving représente donc une **impulsion vécue sur un instant donné**, véhiculant un besoin irrésistible de consommation d'un produit psychoactif et sa recherche compulsive, ou encore la satisfaction d'un besoin comportemental impérieux.

Dans la classification internationale des maladies (la CIM 10)<sup>27</sup>, le craving est défini comme « un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive » alors qu'on ne le veut pas à ce moment-là. Contrairement au manque aigu survenant lors du sevrage, le craving peut persister des semaines voire des mois après l'arrêt de la substance.

Un craving persistant peut conduire à des prises hors soin d'opiacés, d'alcool ou de benzodiazépines.

Une fois la posologie initiale instaurée, les adaptations doivent ensuite être effectuées de manière progressive et espacée, en tenant compte des symptômes relatés par le patient. Du fait du steady-state, il est recommandé de **ne pas augmenter la posologie de plus de 5 à 10 mg durant la première semaine**, et par la suite, de plus de 20 mg par semaine. La dose d'entretien se situe habituellement entre **60 et 100 mg par jour**, même si des doses supérieures peuvent être nécessaires<sup>28</sup>. Les modifications de posologie sont alors déterminées après réévaluation clinique et des prises en charge associées.

---

<sup>27</sup> HAS, octobre 2014, Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes de l'OMS, 10<sup>ème</sup> révision : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/annexe\\_criteres\\_cim-10\\_abus\\_dependance.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/annexe_criteres_cim-10_abus_dependance.pdf)

<sup>28</sup> Base de données publique des médicaments, RCP de la méthadone sirop : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61687452&typedoc=R#RcpPosoAdmin>

Chaque augmentation devra amener à rechercher, 2 à 4 heures après la prise, la présence d'une forte sédation qui signifierait alors une posologie trop importante, et ce lors des jours qui suivent l'adaptation de la posologie. La survenue des signes de surdosage et le risque d'overdose sont les plus élevés à partir du 4<sup>ème</sup> ou 5<sup>ème</sup> jour, au moment où les concentrations plasmatiques sont les plus fortes.

Cette deuxième phase peut s'étendre sur plusieurs jours, voire plusieurs semaines.

### 3. La troisième phase : phase de maintien<sup>29</sup>

#### **Qu'est-ce qu'une posologie adéquate ?**

L'adaptation de la posologie pose la question de la **définition d'une posologie adéquate** de méthadone. Cette dernière doit permettre chez la plupart des patients d'arrêter la consommation parallèle d'opiacés.

Dans les mentions légales du chlorhydrate de méthadone AP-HP<sup>30</sup>, et lors de la conférence de consensus « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution » du 23 et 24 juin 2004 à Lyon<sup>31</sup>, les posologies d'entretien recommandées sont comprises entre 60 et 100 mg / jour.

Les recommandations internationales (britanniques<sup>32</sup>, canadiennes<sup>33</sup>...) préconisent une fourchette de posologies un peu plus élevées, comprises entre 60-80 et 120 mg / jour.

Néanmoins, dans diverses études dont celle publiée en février 2006 par J-A. Trafton, J. Minkel et K. Humphreys<sup>34</sup>, menée sur 222 vétérans américains, les posologies ayant permis l'arrêt de la consommation parallèle d'opiacés se sont échelonnées entre 1,5 mg / jour et 191,2 mg / jour.

---

<sup>29</sup> Dr CAER Yves et Dr GERBAUD Colette, décembre 2012, Réseau Ville-Hôpital Synergie, Le Flyer n°49 : <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/743-instauration-du-traitement-et-adaptation-de-la-posologie-de-methadone-dans-le-traitement-de-substitution-opiacee.html>

<sup>30</sup> Base de données publique des médicaments, RCP de la méthadone sirop : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61687452&typedoc=R#RcpPosoAdmin>

<sup>31</sup> HAS, juin 2004, Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place de traitements de substitution : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO\\_court.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf)

<sup>32</sup> Royal College of General Practitioners, 1st edition 2011, Guidance for the use of substitute prescribing in the treatment of opioid dependence in primary care : [https://www.drugsandalcohol.ie/14758/1/RCGP\\_substitute\\_prescribing\\_guidelines.pdf](https://www.drugsandalcohol.ie/14758/1/RCGP_substitute_prescribing_guidelines.pdf)

<sup>33</sup> The College of Physicians & Surgeons of Ontario, 4th Edition February 2011, Methadone Maintenance Treatment : <file:///C:/Users/jorda/Downloads/CPSOMMTGuidelines4thEditionFeb2011.pdf>

<sup>34</sup> Trafton, Minkel & Humphreys, February 7 2006, Determining Effective Methadone Doses for Individual Opioid-Dependent Patients : <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?type=printable&id=10.1371/journal.pmed.0030080>

Cette fourchette beaucoup plus large est liée à l'existence de **nombreux facteurs** influençant la posologie adéquate. Selon ces trois scientifiques, les recommandations devraient se concentrer davantage sur les processus appropriés de détermination de la posologie adéquate, plutôt que sur une simple fourchette de dosages recommandés.

### **Facteurs influençant la posologie adéquate**

Il est incontestable que le **niveau de dépendance et de tolérance** aux opiacés est le paramètre le plus important pour la régulation de la posologie de la méthadone. Cependant, cette régulation est également conditionnée par de nombreux autres critères tels que la nature l'opiacé consommé, l'âge du début de la consommation et sa durée, la ou les voie(s) d'administration...

Ces multiples paramètres incitent, lors de l'adaptation posologique, à la **recherche d'une posologie sûre et efficace**. Les symptômes relatés par le patient lors de chaque consultation sont les éléments centraux sur lesquels le médecin doit se baser dans le cadre de la recherche de la posologie adéquate de méthadone.

Propre à chaque patient, la posologie adéquate peut s'échelonner selon une fourchette extrêmement large (Trafton, Minkel & Humphreys, February 7 2006, Determining Effective Methadone Doses for Individual Opioid-Dependent Patients). Dans ce contexte, la question des posologies « hautes » ou « basses » n'est pas pertinente, et il convient de parler de dosage adéquat, adapté individuellement en fonction des symptômes cliniques du patient.

Pour un même patient, la posologie peut varier à tout moment au cours du traitement. Elle doit s'adapter à la hausse comme à la baisse, suivant un ensemble de facteurs environnementaux pouvant avoir un impact : stress, activité professionnelle, grossesse, vie familiale ou sociale, co-prescriptions...

**En aucun cas la posologie atteinte à l'issue de la phase de stabilisation ne doit être considérée comme figée et définitive.**

En résumé, le tableau suivant réalisé par Peter Tenore<sup>35</sup> offre un bon exemple de protocole de mise en place du traitement.

jour	Posologie de méthadone
1	30 mg
2	40 mg
3	50 mg/jour pendant 4 à 10 jours en moyenne
7 à 13	60 mg/jour pendant 5 jours
12 à 18	70 mg/jour pendant 5 jours
Tous les 4 à 10 jours	+ 10 mg/jour si nécessaire

Figure 10 : Protocole d'instauration d'un traitement par la méthadone

#### 4. Mesure de la méthadonémie

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucune recommandation autour d'une posologie maximale de méthadone. Les mentions légales évoquent une posologie d'entretien entre 60 et 100 mg/jour<sup>36</sup>, sachant qu'un dosage plus élevé peut être nécessaire (du fait de la grande variabilité inter-individuelle dans le métabolisme de la méthadone). Cependant, on peut s'interroger sur l'augmentation de la posologie et son impact quant à un accroissement du risque d'overdose.

Par ailleurs, un grand nombre de médicaments utilisés dans la population des usagers de drogues modifient le métabolisme de la méthadone, en le ralentissant ou en l'accéléralant (psychotropes, médicaments contre l'infection au VIH, anti-tuberculeux...). Il peut alors paraître pertinent de pratiquer, en seconde intention à l'observation clinique, une **méthadonémie**.

Les valeurs de référence de la méthadonémie sont les suivantes<sup>37</sup> :

- Zone d'efficacité thérapeutique = entre 200 et 400 ng/mL
- Zone d'inefficacité < 100 ng/mL
- Risque de toxicité > 600 ng/mL

<sup>35</sup> Peter L. TENORE, spring 2003, Clinical Concepts – Guidance on Optimal Methadone Dosing, Division of Substance Abuse, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY. A.T.F. Volume XII-2

<sup>36</sup> Base de données publique des médicaments, RCP de la méthadone sirop : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61687452&typedoc=R#RcpPosoAdmin>

<sup>37</sup> Dr GERBAUD Colette, juin 2002, La pratique des méthadonémies, RVH-Synergie, Flyer n°8 : <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/222-la-pratique-des-methadonemies.html>

Il est d'usage de pratiquer des méthadonémies résiduelles (24 heures après la prise de la méthadone), couplées avec des méthadonémies au pic de concentration (3 à 4 heures après la prise) pour apprécier la **pente d'élimination**.

Ces valeurs ne sont qu'indicatives de la concentration sérique de méthadone, permettant d'évaluer son métabolisme. Le seuil de tolérance aux opiacés, variable d'un individu à l'autre, peut conduire à un dépassement de ces fourchettes.

Nombreuses, les indications de la méthadonémie doivent permettre une adaptation des posologies sur des bases rationnelles et scientifiques (associées à l'observation clinique). On peut citer :

- La grossesse, car elle entraîne des modifications physiologiques et du métabolisme (on peut alors être amené à augmenter la posologie et/ou changer le rythme de prise).
- L'induction ou l'arrêt d'une co-prescription modifiant le métabolisme de la méthadone.
- La persistance de la consommation d'opiacés ou d'autres substances psychotropes (benzodiazépines, alcool...), afin d'éliminer le diagnostic de prises compensatrices chez un patient sous-dosé.
- La persistance d'effets iatrogènes à des posologies faibles : dans ce cas, la méthadonémie peut mettre en évidence des métaboliseurs lents (qui sont de ce fait sur-dosés). Pour les patients qui métaboliseraient la méthadone en plus de 24 heures, on pourrait espacer les prises (toutes les 36 ou 48 heures).

L'évaluation de la concentration plasmatique en méthadone peut également permettre d'identifier d'éventuels **métaboliseurs rapides**, pour lesquels la nécessité d'une bi-prise peut être évoquée lorsque la mono-prise ne tient pas 24 heures. Idéalement, le prélèvement doit se faire juste avant la prise quotidienne (méthadonémie résiduelle) et 3 heures après, pour avoir la méthadonémie au pic (intéressant pour identifier les métaboliseurs rapides, si la valeur au pic est 2 fois supérieure au taux résiduel).

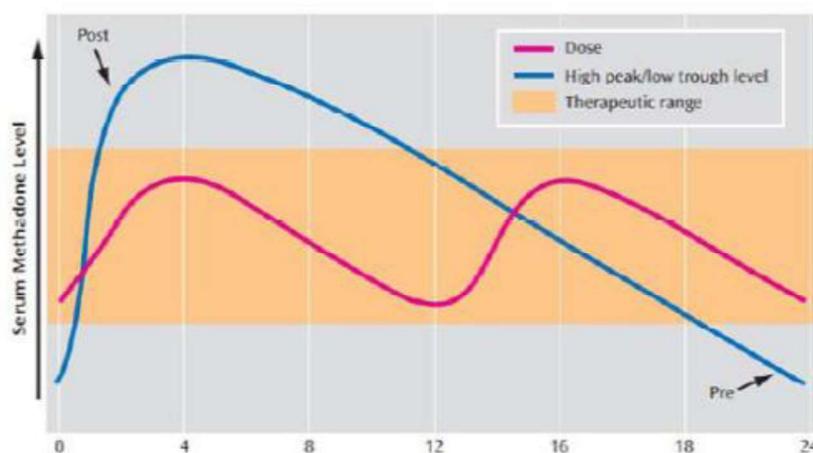


Figure 11 : Illustration graphique d'un patient métaboliseur rapide et intérêt d'une prise bi-quotidienne

## 5. Evaluation de l'allongement de l'intervalle QT

Des cas d'**allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointe** ont été rapportés au cours de traitements par la méthadone, principalement pour des posologies supérieures à 120 mg/jour. Ce médicament doit donc être administrée avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique, pour les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT, une hypokaliémie, ou une association à des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT<sup>38</sup>.

Un intervalle QT long devra faire s'interroger le clinicien sur les facteurs d'allongement de cet espace QT (prise de cocaïne, d'alcool, traitement associé connu pour allonger l'intervalle QT...).

En cas d'allongement de l'intervalle QT imputable à la méthadone sans autre facteur associé, un changement de traitement devra être envisagé (buprénorphine si possible), en maintenant un suivi par ECG.

## 6. Relais Hôpital – Ville

Lors d'une prise en charge en CSAPA, le médecin de centre déterminera, en collaboration avec l'équipe de soins, l'opportunité de l'orientation du patient vers un médecin traitant pour la poursuite du traitement.

Lors d'une prise en charge initiale en établissement de santé ou en établissement pénitentiaire, le relais à instaurer à l'issue de l'hospitalisation ou de la détention, soit vers un médecin traitant, soit vers un CSAPA, doit être envisagé avec le patient dès le début du traitement.

Le médecin traitant sera choisi par accord entre le patient et le prescripteur initial. Au moment du relais, l'ordonnance du prescripteur initial mentionnera le nom du médecin traitant choisi.

La décision d'une telle orientation s'appuiera sur les **critères de stabilisation du traitement**, en particulier :

- La capacité du patient à gérer de façon autonome son traitement.
- Une posologie de méthadone stabilisée.
- Des dosages urinaires négatifs aux opiacés.

Des analyses urinaires ultérieures peuvent être proposées par le médecin traitant.

---

<sup>38</sup> AFFSAPS, juin 2010, Recommandations de bonnes pratiques :

[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5a95c32110305ef7b385d03e8bec3708.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5a95c32110305ef7b385d03e8bec3708.pdf)

## 7. Passage de la forme sirop à la forme gélule<sup>39,40</sup>

Une première analyse urinaire vérifiera la réalité de la prise de méthadone et l'absence de consommation récente d'opiacés.

Les analyses portent sur la méthadone, les opiacés naturels et/ou de synthèse, la cocaïne, l'amphétamine, les dérivés amphétaminiques, le cannabis, le LSD, ainsi que sur l'alcool. La recherche et le dosage des produits ci-listés ne sont pas systématiques, mais sont effectués sur demande du prescripteur.

La **primo-prescription de la gélule de méthadone** doit être faite par un médecin exerçant en **CSAPA / CAARUD** ou en **service hospitalier spécialisé** dans les soins aux toxicomanes, auquel le médecin traitant aura adressé son patient (en accord avec ce dernier).

Après la mise en place du traitement par gélule, le primo-prescripteur adressera à nouveau le patient vers son médecin traitant.

Lors du premier renouvellement de prescription par le médecin traitant, le patient présentera au pharmacien d'officine l'ordonnance de délégation du primo-prescripteur ainsi que celle du médecin traitant. Le patient présentera également au pharmacien d'officine l'ordonnance de délégation du primo-prescripteur en cas de changement de pharmacie.

## 8. Suivi du traitement

Des **analyses urinaires** ultérieures peuvent être effectuées au cas par cas pour vérifier le respect du protocole par le sujet et mesurer l'efficacité du traitement sur la prise d'opiacés illicites ou d'autres stupéfiants.

## IX. Effets indésirables<sup>41</sup>

Chez un sujet pharmacodépendant aux opiacés lors de la **mise en place du traitement** par la méthadone, les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Euphorie, vertiges
- Somnolence
- Nausées, vomissements
- Constipation
- Sédation

---

<sup>39</sup> Base de données publique de médicaments, RCP de la méthadone : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61610484&typedoc=R#RcpIndicTherap> et <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>

<sup>40</sup> Meddispar : <http://www.meddispar.fr/>

<sup>41</sup> Base de données publique de médicaments, RCP de la méthadone : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61610484&typedoc=R#RcpIndicTherap> et <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>

- Hypersudation
- Dysurie
- Œdèmes

Chez un sujet pharmacodépendant aux opiacés en **phase d'entretien** par méthadone, les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Hypersudation
- Nausées
- Constipation

Chez le sujet non dépendant physiquement aux opiacés, la méthadone entraîne les mêmes effets que tous les morphiniques.

L'attention est attirée, notamment chez les **conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines**, sur les risques de somnolence attachés à l'utilisation de ce médicament, particulièrement en début de traitement.

D'une manière plus générale, les effets indésirables rapportés sont les suivants :

- Affections cardiaques : arrêt cardiaque, bradycardie, palpitations, torsades de pointe ;
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose, prurit, rash, urticaire ;
- Affections des organes de reproduction et du sein : gynécomastie ;
- Affections du rein et des voies urinaires : dysurie, rétention urinaire ;
- Affections du système nerveux : somnolence, sédation, céphalée, vertige ;
- Affections gastro-intestinales : bouche sèche, nausée, vomissement, constipation ;
- Affections hépatobiliaires : douleur biliaire ;
- Affections oculaires : défauts visuels ;
- Affections psychiatriques : humeur euphorique, insomnie, agitation, diminution de la libido ;
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dépression respiratoire, arrêt respiratoire ;
- Affections vasculaires : hypotension symptomatique, choc, bouffée congestive ;
- Investigations : intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, poids augmenté ;
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : appétit diminué ;
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème ;

Le pharmacien d'officine ne doit pas oublier son **devoir de déclaration des effets indésirables suspectés**<sup>42</sup>. En effet, cette déclaration est importante car elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

## X. Surdosage

Les signes pouvant survenir lors d'un surdosage de méthadone sont les suivants : myosis, bradypnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, somnolence, coma avec hypotension artérielle, bradycardie, apnée.

Comme avec d'autres opioïdes, des cas d'encéphalopathies ont été rapportés.

Le **traitement symptomatique de la dépression respiratoire et de l'hypotension** doit faire appel aux mesures de réanimation habituelles. En cas de risque vital, l'administration par voie IV, IM ou intra-nasale d'antagonistes opiacés (naloxone) doit tenir compte de la longue durée d'action de la méthadone (36 à 48 heures).

Des cas fatals d'ingestion accidentelle, en particulier chez des enfants, ont été rapportés.

## XI. Mises en garde et précautions d'emploi<sup>43</sup>

Le succès de la substitution est fortement corrélé à la **posologie** et aux **mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées**.

Le traitement peut révéler des troubles psychiatriques nécessitant une prise en charge spécialisée, adaptée à chaque patient.

**L'arrêt brutal du traitement** entraîne l'apparition d'un syndrome de sevrage opiacé et une diminution de la tolérance acquise. En cas de reprise des administrations, les mêmes précautions que lors de la mise en place du traitement seront prises.

---

<sup>42</sup> Ministère des Solidarités et de la Santé, 21 février 2018, La déclaration des effets indésirables : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>

<sup>43</sup> Base de données publique de médicaments, RCP de la méthadone : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61610484&typedoc=R#RcpIndicTherap> et <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>

Le flacon est équipé d'un **bouchon de sécurité**, et la plaquette thermoformée est **sécurisée**. Cependant, les patients doivent être avertis du fait qu'ils doivent mettre les flacons ou les plaquettes thermoformées en sûreté, ne jamais ouvrir les flacons ou sortir les gélules à l'avance, les tenir hors de portée des enfants et ne pas prendre ce médicament devant des enfants. Il ne faut pas conserver de flacon unidose ouvert ou à demi consommé.

Ces précautions sont nécessaires, car en cas d'**ingestion accidentelle** (notamment par un enfant ou une personne naïve ou peu dépendante), le risque de mort est réel. Un service d'urgence doit être contacté immédiatement en cas d'ingestion accidentelle ou de suspicion d'ingestion.

Depuis la commercialisation des gélules de méthadone, des cas d'ingestion accidentelle pédiatriques ont été rapportés, dus notamment au déconditionnement à l'avance des gélules par le patient. Des cas fatals d'ingestion accidentelle, en particulier chez des enfants, ont également été rapportés avec la forme sirop de méthadone.

La prise concomitante de méthadone avec des **boissons alcoolisées** ou des **médicaments contenant de l'alcool** est déconseillée.

Des cas d'**allongement de l'intervalle QT** et de **torsades de pointe** ont été rapportés au cours de traitements par la méthadone, principalement pour des posologies élevée (> 120 mg/jour). La méthadone doit être administrée avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et ECG, aux patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT, c'est-à-dire en cas de :

- Antécédent connu d'allongement de l'intervalle QT (congénital ou acquis) ;
- Antécédents familiaux de mort subite ;
- Posologie élevée, supérieure à 120 mg/jour ;
- Pathologie cardiaque évoluée ;
- Traitements médicamenteux concomitants avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (cités dans les interactions), avec des médicaments connus pour provoquer une hypokaliémie, ou pour entraîner une bradycardie, ou pour inhiber significativement le métabolisme de la méthadone.

La méthadone est également à utiliser avec précaution chez les sujets âgés, les femmes enceintes ou encore les patients présentant une pathologie telle que l'asthme, l'insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique grave, l'insuffisance surrénalienne, l'hypothyroïdie, l'hypertrophie prostatique, l'épilepsie, et le diabète.

### Précautions d'emploi liées à la composition du sirop

La forme sirop de méthadone contient une quantité non négligeable de **saccharose** :

- Environ 2 g par récipient unidose de 5 mg / 3,75 mL.
- Environ 4 g par récipient unidose de 10 mg / 7,5 mL.
- Environ 9 g par récipient unidose de 20, 40 et 60 mg / 15 mL.

Il faut en informer le patient, car il doit en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

De plus, son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou en cas de déficit en sucrase-isomaltase.

Ce médicament contient du **glycérol**, qui peut provoquer des céphalées et des troubles digestifs (diarrhées). Il contient également **14 mg d'éthanol par mL** de sirop (un verre standard contient en général 10 g d'éthanol).

### Précautions d'emploi liées à la composition de la gélule

La gélule de méthadone contient du **lactose**. Son utilisation est donc déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies métaboliques rares).

## XII. Interactions médicamenteuses<sup>44</sup>

### 1. Associations contre-indiquées

+ **Morphiniques agonistes-antagonistes** (nalbuphine, buprénorphine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ **Morphiniques antagonistes partiels** (naltrexone, nalméfène) : risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

---

<sup>44</sup> Base de données publique de médicaments, RCP de la méthadone : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61610484&typedoc=R#RcpIndicTherap> et <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>

- + **Citalopram, escitalopram**
  - + **Dompéridone**
  - + **Hydroxyzine**
  - + **Pipéraqine**
- } Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe

+ **Millepertuis** : diminution des concentrations de méthadone par le millepertuis, avec un risque de syndrome de sevrage.

+ **Oxybate de sodium** : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

## 2. Associations déconseillées

### + **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe** :

- Antiarythmiques de classe Ia : quinidine, hydroquinidine, disopyramide
- Antiarythmiques de classe III : amiodarone, dronédarone, sotalol
- Certains antiparasitaires : halofantrine, luméfántrine, pentamidine, artémimol, chloroquine
  - Si cela est possible, il faut interrompre l'un des 2 traitements.
  - Si l'association ne peut être évitée, un contrôle préalable de l'intervalle QT et une surveillance par ECG doit être mise en place.
- Les arsénieux
- La cocaïne
- Certains macrolides : érythromycine IV, spiramycine IV
- Certains neuroleptiques : amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, quétiapine, sulpiride, tiapride, zuclopenthixol
- Autres : crizotinib, délamanid, moxifloxacine, méquitazine, prucalopride, torémifène, vandétanib, vincamine IV

L'association avec une des substances ci-dessus entraîne un risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Elle nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique.

+ **Alcool** (boisson ou excipient de médicament) :

- Il y a une majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la méthadone. De plus, l'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l'utilisation de machines.
- Il faut donc, d'une manière générale, éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ **Apalutamide** : risque de diminution très importante des concentrations de la méthadone, et perte d'efficacité par augmentation de son métabolisme hépatique par l'apalutamide.

+ **Cotrimoxazole** (sulfaméthoxazole + triméthoprime) :

- Risque de troubles ventriculaires, notamment de torsades de pointe.
- Si cette association ne peut être évitée, il faut un contrôle clinique et électrocardiographique régulier.

### 3. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Anagrélide** : risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

- Cette association nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique renforcée.

+ **Certains macrolides** : azithromycine, clarithromycine, roxithromycine

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Cette association nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique.

+ **Bêta-bloquants** (indiqué dans l'insuffisance cardiaque) : **bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol**

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Cette association nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique.

**+ Cimétidine :**

- Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque de surdosage, et risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Cette association nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique renforcée : s'il y a lieu, il faut adapter la posologie de la méthadone pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

**+ Fluoroquinolones : ciprofloxacin, lévofloxacin, norfloxacin**

- Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque de surdosage, et risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Cette association nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique.

**+ Fluvoxamine :**

- Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque de surdosage, et risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Cette association nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique renforcée : s'il y a lieu, il faut adapter la posologie de méthadone pendant le traitement par l'antidépresseur et après son arrêt.

**+ Médicaments bradycardisants : antiarythmiques de classe Ia, certains antiarythmiques de classe III, antagonistes du calcium bradycardisants (diltiazem, vérapamil), anticholinestérasiques, bêta-bloquants, antihypertenseurs d'action centrale, digoxine, pilocarpine, etc...**

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Une association avec l'un de ces médicaments nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique.

**+ Médicaments hypokaliémiants : amphotéricine B par voie IV, glucocorticoïdes, diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, tétracosactide, réglisse, rhubarbe, ricin**

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Il faut corriger toute hypokaliémie avant d'administrer la méthadone, et il faut réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ **Inducteurs enzymatiques** : carbamazépine, phénobarbital, oxcarbazépine, primidone, phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne), rifabutine, rifampicine, efavirenz, névirapine, dabrafénib, enzalutamide, eslicarbamazépine, lumacaftor, picolisant

- Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique.
- Il faut augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour).

+ **Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir**

- Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir.
- Cette association nécessite une surveillance clinique régulière et une adaptation éventuelle de la posologie de la méthadone.

+ **Ondansétron**

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Cette association nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique.

+ **Voriconazole**

- Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque de surdosage, et risque majoré d'allongement du QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Cette association nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique, et une adaptation éventuelle de la posologie de méthadone.

#### 4. Associations à prendre en compte

+ **Antitussifs morphine-like** (dextrométorphan, noscapine, pholcodine), **antitussifs morphiniques vrais** (codéine, éthylmorphine)

- Risque majoré de dépression respiratoire, et augmentation du risque de sédation, de coma et de décès en raison de la potentialisation de l'effet dépresseur du système nerveux central.
- La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées.

+ **Autres médicaments sédatifs** : il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance.

- Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs, traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (le méprobamate par exemple), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.
- Ils sont à l'origine d'une majoration de la dépression centrale : l'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Il convient de limiter autant que possible les doses et la durée de l'association.

+ **Traitement de substitution nicotinique** : risque de surdosage lors du remplacement du tabac par le traitement substitutif.

+ **Médicaments atropiniques** : risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

+ **Autres médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique** (amitriptyline, bleu de méthylène, bupropion, citalopram, clomipramine, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, imipramine, iproniazide, linézolide, lithium, millepertuis, milnacipran, moclobémide, oxitriptan, paroxétine, péthidine, sertraline, tramadol, trimipramine, tryptophane, venlafaxine) : risque d'apparition ou de majoration d'un syndrome sérotoninergique en cas d'association avec l'un de ces médicaments.

+ **Quétiapine** : possible augmentation des concentrations de méthadone, avec risque de surdosage.

**DEUXIEME PARTIE : PLACE DE  
LA METHADONE DANS LA  
PRISE EN CHARGE DES  
DEPENDANCES AUX OPIACES**

## I. Stratégies thérapeutiques

### 1. Généralités

Les personnes dépendantes aux opiacés expriment des demandes qui appellent des **stratégies de prise en charge médicale, psychologique et sociale** parmi lesquelles les médicaments de substitution aux opiacés (MSO), méthadone et buprénorphine haut dosage (BHD), ont une place prépondérante. Ils agissent en se fixant sur les récepteurs opiacés et nécessitent une prise en charge médicale, psychologique et sociale par un médecin prescripteur et un ensemble d'autres professionnels de la santé<sup>45</sup>.

La finalité de l'utilisation des TSO est de permettre aux patients de **modifier leur consommation et leurs habitudes de vie pour recouvrer une meilleure santé et une meilleure qualité de vie.**

Pour trouver sa pleine efficacité, le traitement de substitution doit s'intégrer dans une prise en charge globale associant à la thérapeutique de substitution :

- Une évaluation et un suivi socio-psychologique (conditions d'hébergement, revenus, droits sociaux, statut psychologique) ;
- Des dépistages réguliers et fréquents, et une prise en charge des affections virales (VHC, VHB, VIH) ;
- Un suivi de santé global (buccodentaire, psychiatrique, gynécologique et contraceptif pour les femmes, etc...).

Les objectifs des personnes dépendantes aux opiacés sont variables en fonction de leur parcours et de leurs projets personnels :

- Soulager un état de manque douloureux ;
- Assurer une gestion personnelle de la dépendance ;
- Diminuer, voire cesser la consommation des opiacés illicites en **s'accommodant du maintien de la pharmacodépendance de substitution** ;
- Parvenir à une abstinence complète d'opiacés, y compris de tout MSO ;
- Parvenir *in fine* à la résolution complète de toute problématique de mésusage de substances psychoactives ;

Ces objectifs et motivations sont susceptibles d'évoluer au cours du traitement.

---

<sup>45</sup> HAS, juin 2004, Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place de traitements de substitution : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO\\_court.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf)

### Les objectifs des professionnels de santé se distribuent sur plusieurs axes :

- La réponse, à **court terme**, à la souffrance physique et morale, parfois dans l'urgence ;
- La prise en charge de la dépendance aux opiacés avec trois objectifs à court, moyen et long terme :
  - Diminuer et, si possible, arrêter la consommation des opiacés illicites dans une perspective de réduction des risques en s'accommodant du maintien de la pharmacodépendance.
  - Aboutir à une abstinence complète d'opiacés illicites : le traitement est conçu alors comme une étape vers le sevrage de toute substance opiacée ; **il peut cependant être nécessaire à long terme, voire à vie.**
  - Aboutir in fine à l'abstinence complète de toute substance psychoactive illicite et de tout MSO, ce qui demande une évolution personnelle, du temps et un accompagnement.
- La prise en charge des dommages induits et des pathologies associées infectieuses, psychiatriques et addictives.
- La gestion de situations particulières : grossesse, précarité, détention, situations irrégulières, centre de rétention, etc...
- L'amélioration des liens sociaux, en maintenant l'insertion et/ou en favorisant la réinsertion : accès à un(e) assistant(e) social(e), à des ressources, au logement, à l'emploi, favoriser le maintien des relations familiales et sociales.

Le partage de ces objectifs avec les patients dans le cadre de l'élaboration du projet de soins et la question du temps sont déterminants.

Les **objectifs généraux et de société** se situent dans les registres de la **Santé Publique** (réduction des risques, etc...), et du **champ social** (diminution de la délinquance, etc...) et **économique**.

Les MSO sont indiqués en cas de **dépendance avérée aux opiacés**. La dépendance à d'autres substances psychoactives (cannabis, cocaïne, etc...) n'est pas une indication.

En revanche, la prescription d'un MSO n'est pas incompatible avec l'existence d'autres dépendances, si la dépendance aux opiacés est avérée<sup>46</sup>.

---

<sup>46</sup> AFSSAPS & ANAES, juin 2004, Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/opiacés\\_recos.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/opiacés_recos.pdf)

## 2. Prise en charge

La première étape consiste en une **évaluation de la dépendance et de son contexte** : réalisation d'un bilan clinique, psychiatrique, biologique et sérologique, évaluation du contexte social, et appréciation de la motivation du patient.

De cette évaluation va découler le choix de la prise en charge<sup>47</sup> :

- Le patient présente une **dépendance récente mineure**, il est socialisé et motivé → Un sevrage direct peut alors être proposé.
- Le patient présente une **dépendance majeure** → La BHD est proposée en 1<sup>ère</sup> intention. En cas de mésusage, elle sera associée à la naloxone.
- En cas **d'échec de la BHD**, mais surtout en cas de **grande précarité sociale**, de **polytoxicomanie**, de **comorbidités psychiatriques importantes** → La méthadone est privilégiée, d'abord sous forme sirop (moindre risque de détournement d'usage) puis sous forme gélule après au moins 1 an de stabilisation.

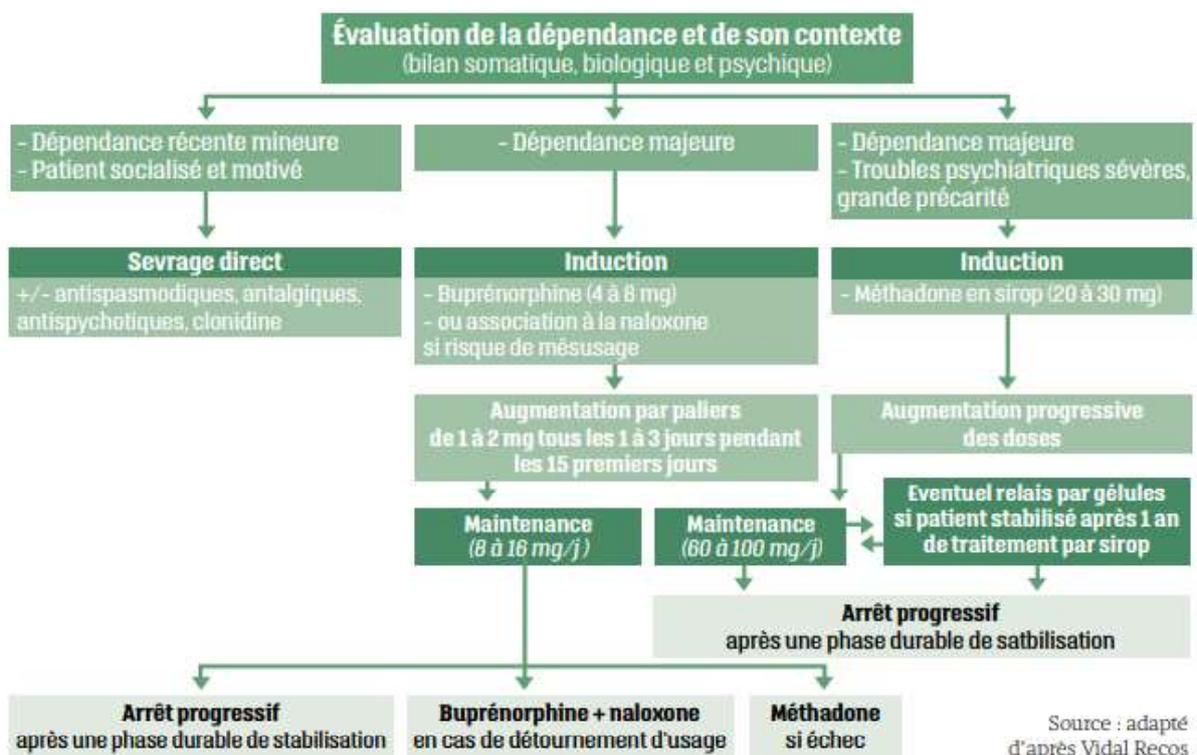


Figure 12 : Exemple de prise en charge de la dépendance aux opiacés  
(Source : Le Moniteur des Pharmacies n°3192, 30 septembre 2017)

<sup>47</sup> Le Moniteur des pharmacies, 30 septembre 2017, La dépendance aux opiacés, revue n°3192

L'association d'un **psychotrope** au médicament de substitution est très souvent nécessaire pour traiter les **troubles du sommeil**, de **l'humeur** et **l'anxiété** liés au sevrage. Du fait du risque majoré de dépression respiratoire, les benzodiazépines sont à éviter, au profit d'un antipsychotique et/ou d'un antidépresseur. Si une benzodiazépine est indispensable, il faut privilégier une molécule unique, à faible dose, en évitant le clorazépate (Tranxène®) susceptible d'entraîner une levée d'inhibition avec passage à l'acte.

Une prise en charge associée d'autres addictions (tabac, alcool) est possible, dans le respect des contre-indications.

Quelques caractéristiques spécifiques des deux MSO disponibles actuellement<sup>48,49</sup> :

	<u>Méthadone</u>		<u>Buprénorphine Haut Dosage</u>	
<u>Mode d'action</u>		Agoniste		Agoniste/Antagoniste
<u>Dangerosité</u>	--	Risque de surdosage mortel Surdosage accidentel ( <i>enfant, personnes naïves</i> )	+	Moindre risque de surdosage ( <i>sauf interaction</i> )
<u>Pharmacocinétique</u>	-	Variations inter-individuelles importantes ( <i>dosage plasmatique si nécessaire</i> )	+	Peu de variations d'un sujet à l'autre
<u>Satisfaction</u>	+	Meilleure satisfaction, moins d'anxiété	-	Moindre satisfaction ( <i>risque de consommations associées</i> )
<u>Interactions pharmacodynamiques</u>	-	Les médicaments dépresseurs respiratoires et dépresseurs du SNC ( <i>agonistes-antagonistes morphiniques</i> ) peuvent favoriser une dépression respiratoire	--	Benzodiazépines ( <i>en particulier à forte posologie</i> ) et autres médicaments dépresseurs du SNC → Risque de surdosage mortel
<u>Interactions pharmacocinétiques</u>	--	<b>Induction enzymatique :</b> anticonvulsivants ( <i>carbamazépine, phénitoïne, phénobarbital</i> ), rifabutine, rifampicine, griséofulvine, antirétroviraux ( <i>lopinavir, nelfinavir, ritonavir, efavirenz, névirapine</i> ) → Risque de diminution des concentrations plasmatiques de méthadone.  <b>Inhibition enzymatique :</b> inhibiteur de la recapture de la sérotonine ( <i>fluvoxamine</i> ), cimétidine ( $\geq 800$ mg / 24h) → Risque de surdosage.  Intérêt du dosage plasmatique pour évaluer les interactions par induction ou inhibition enzymatique en cas de réponse insuffisante ou excessive au traitement.	+/-	<b>Induction enzymatique :</b> prudence en cas d'association à des anticonvulsivants ( <i>carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne</i> ) ou à la rifampicine.  <b>Inhibition enzymatique :</b> surveillance renforcée en cas d'association à des antifongiques azolés ( <i>kétoconazole, itraconazole</i> ) et des inhibiteurs des protéases ( <i>nelfinavir, ritonavir et indinavir</i> ).  Le risque d'interaction par inhibition ou induction enzymatique est moindre que pour la méthadone.
<u>Forme pharmaceutique et présentations</u>	- + - -	Gamme de dosages incomplète La forme sirop ne peut être injectée <b>Excipients :</b> sucre ( <i>diabétique</i> ), alcool ( <i>risque avec les médicaments à effet antabuse</i> ) Difficultés de stockage dans les pharmacies	+  -  -	Gamme complète de dosages, et présentation adaptée Possibilité de mauvaise utilisation : comprimés pouvant être injectés, sniffés ou fumés
<u>Toxicité</u>				Risque d'atteinte hépatique ( <i>par voie IV surtout</i> )
<u>Autres</u>				Explications nécessaires pour une utilisation optimale de la voie sublinguale

+ : avantage ; - : inconvénient

<sup>48</sup> HAS, juin 2004, Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place de traitements de substitution : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO\\_court.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf)

<sup>49</sup> AFSSAPS, octobre 2011, Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage : [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b275587447c30549b123fe6c29f4c76b.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b275587447c30549b123fe6c29f4c76b.pdf)

## II. Épidémiologie<sup>50</sup>

Entre 2011 et 2017, le nombre de bénéficiaires d'une délivrance de médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) en ville s'est **stabilisé autour de 162 500 personnes** parmi la population couverte par l'Assurance Maladie. En y ajoutant les personnes ayant des délivrances dans les CSAPA (dont le nombre est en légère progression), dans les structures hospitalières et en prison, **l'estimation globale du nombre de personnes ayant eu une prescription de MSO avoisine les 180 000.**

La buprénorphine haut dosage (BHD) hors association avec la naloxone, délivrée en ville à 61% des patients, reste le traitement le plus fréquent devant la **méthadone** qui **concerne 38% des patients**. La **forme gélule de la méthadone poursuit sa progression** : elle est depuis 2014 plus souvent prescrite que le sirop.

La population remboursée de ces traitements, **masculine pour les trois quarts**, âgée de **40,6 ans en moyenne**, a vieilli de plus de 4 ans entre 2011 et 2017. La part des personnes de moins de 35 ans a régressé, tandis que celle des 45 ans et plus a progressé.

Les bénéficiaires de MSO sont affiliés à la **couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) dans 40% des cas**, et bénéficient d'une prise en charge pour une **affection de longue durée (ALD) dans près du tiers des cas**, respectivement 4,6 et 3,2 fois plus fréquemment que la population assurée de même sexe et âge.

Les traitements de substitution aux opioïdes (TSO) **s'inscrivent dans la durée**, six années après un premier remboursement 41% des patients poursuivent leur traitement. Les professionnels de santé prescripteurs de MSO sont majoritairement des **généralistes exerçant en ville**.

En prison, la proportion de détenus ayant bénéficié d'une prescription de MSO s'élève à **8% des personnes ayant séjourné en établissement pénitentiaire** en 2017, pourcentage stable depuis 2013.

Depuis leur introduction en 1995, les TSO ont **fortement contribué à la réduction des décès par surdoses**. Cependant, les MSO (principalement la méthadone) sont aujourd'hui impliqués dans la majorité d'entre eux. **La part des décès causés par les MSO est orientée à la hausse en 2016** après une nette baisse en 2015. En parallèle, nombre de décès en lien avec l'héroïne sont évités grâce à l'utilisation des TSO.

---

<sup>50</sup> OFDT, mars 2019 : Tableau de bord « Traitement de substitution aux opioïdes » : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>

Les bénéficiaires de MSO se répartissent inégalement sur le territoire national, avec des ventes rapportées à la population **variant d'un facteur 7 selon les départements**. Cet indicateur se situe à un niveau élevé dans la plupart des départements des régions Grand-Est et Bourgogne-Franche-Comté ainsi que dans les Pyrénées-Orientales, les Hautes-Pyrénées et en Charente-Maritime.

A l'échelle européenne, le nombre de bénéficiaires **varie d'un facteur 3 selon les pays**. Comparée aux principaux pays frontaliers (le Royaume-Uni, l'Irlande, la Belgique, le Luxembourg, l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne), **la France affiche en 2016 le niveau de prescription de TSO par habitant le plus élevé**.

Une partie importante des données provient de **l'échantillon généraliste des bénéficiaires simplifié** (EGBS). D'autres sources sont mobilisées afin de compléter l'étude de la population recevant un TSO. Il s'agit des **données de vente et de remboursements** des MSO et des **données déclaratives** issues des structures de soins spécialisées dans la prise en charge des usagers de drogues : les **rapports d'activité des CSAPA**, le **recueil commun sur les addictions et les prises en charge** (RECAP), des **enquêtes nationales** auprès des usagers accueillis dans les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (ENa-CAARUD) et des **rapports d'activité des unités sanitaires en milieu pénitentiaire**.

En 2017, plus de la moitié des bénéficiaires d'un remboursement de méthadone (57%) s'est vu prescrire la molécule exclusivement sous forme de gélules (commercialisée depuis 2007). **L'augmentation de la part de la méthadone en gélules**, majoritaire depuis 2014, et la baisse de celle de la méthadone sous forme de sirop se poursuivent en 2017.



Figure 13 : Evolution de la répartition des bénéficiaires selon la forme galénique de méthadone remboursée en ville dans l'année de 2011 à 2017 en pourcentage (Source : données issues de l'EGBS, CNAM, extraction OFDT)

Exprimée en dose journalière pour 10 000 habitants par jour, la consommation de BHD s'est stabilisée depuis 2011, tandis que l'augmentation de celle de méthadone se poursuit. La consommation de BHD est en 2017 près de deux fois plus importante que celle de méthadone. Cependant, **la part de la méthadone dans l'ensemble de la consommation de TSO n'a cessé d'augmenter depuis 1995**. La méthadone est délivrée pour 80% en pharmacie d'officine en 2017, le reste étant fourni par les CSAPA ou les hôpitaux.

DJ/ 10 000 hab. 20-49 ans /j

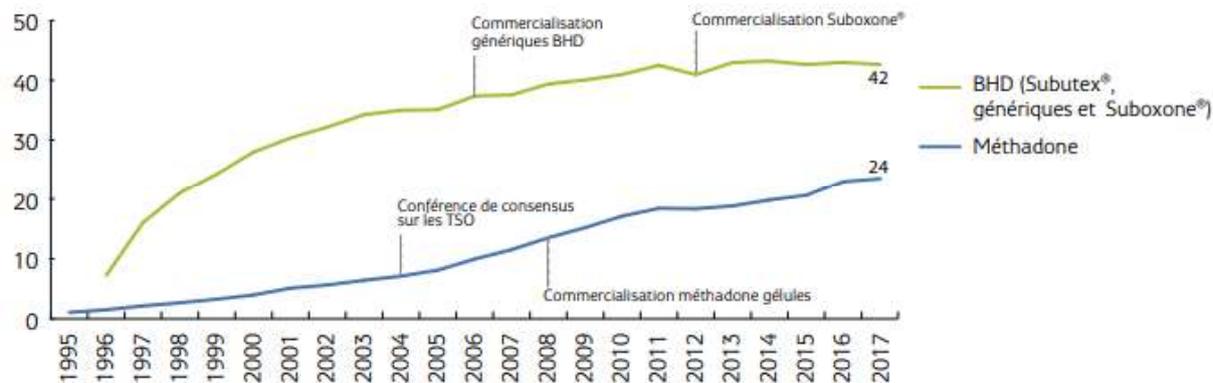
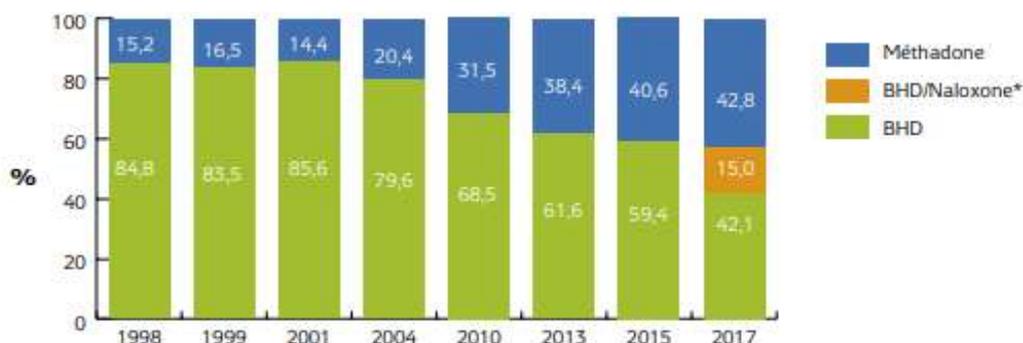


Figure 14 : Consommation de BHD et de méthadone de 1995 à 2017 (dose journalière / 10 000 habitants âgés de 20 à 49 ans / j) ; (Source : données de vente Siamois, laboratoire Bouchara-Recordati, Medic'AM, Insee, estimation OFDT)

La BHD seule (42,1% des cas) est autant prescrite en 2017 dans les prisons que la méthadone qui poursuit sa progression (42,8% des cas en 2017 VS 15,2% en 1998).



\* Les patients traités par BHD/naloxone ne sont comptabilisés de façon distincte de ceux traités par BHD qu'à partir de 2017. Pour les années 2013 et 2015, les détenus traités par BHD/naloxone sont inclus dans l'ensemble BHD.

Figure 15 : Evolution de la répartition entre BHD et méthadone (%) des TSO prescrits en prison

Source : Enquête DGS/DHOS un jour donné sur l'accès aux traitements de substitution en milieu carcéral (1998, 1999, 2001, 2004), Prévacar DGS (2010), Observatoire des structures de santé des personnes détenues OSSD (2013, 2015), rapports d'activité des unités sanitaires PIRAMIG/DGOS (2017)

Le maintien en traitement chute les deux premières années, puis diminue plus lentement après. La proportion de patients encore en traitement l'année suivant celle du premier remboursement est de 62%, 51% deux années plus tard et 41% six années après.

**Le maintien en traitement est plus élevé pour les patients traités par méthadone que pour ceux traités par BHD.**

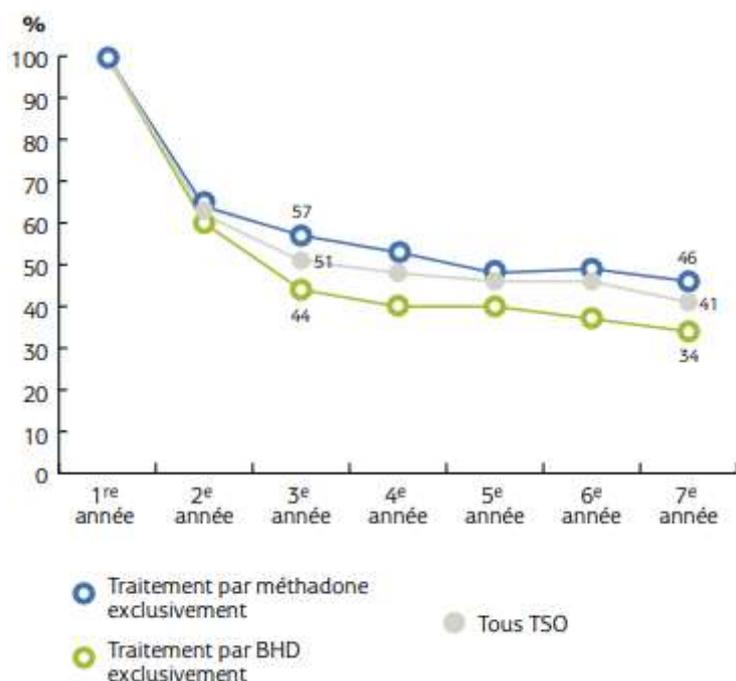


Figure 16 : Maintien en traitement des patients remboursés pour la première fois entre 2011 et 2016 (Source : données issues de l'EGBS, CNAM, extraction OFDT)

Les **antalgiques** sont la classe médicamenteuse la plus fréquemment remboursée aux bénéficiaires de MSO, plus souvent ceux traités par BHD et/ou Suboxone® (67%) que par méthadone (63%). Les niveaux de consommation des médicaments psychotropes ont augmenté pour les **anxiolytiques** en 2013 et sont depuis stables. Ils ont diminué pour les **hypnotiques** (peut-être en lien avec le retrait du marché du flunitrazépam en 2013 et avec l'obligation de prescrire le zolpidem sur ordonnance sécurisée depuis 2017) et les **antidépresseurs** entre 2011 et 2017.



Figure 17 : Remboursement de médicaments analgésiques et psychotropes parmi l'ensemble des sujets bénéficiant de MSO délivrés en ville entre 2011 et 2017 (Source : données issues de l'EGBS, CNAM, extraction OFDT)

Le remboursement de Fucidine® (crème ou pommade) et de ses génériques, antibiotique local fréquemment utilisé en cas d'abcès cutané, est un **marqueur potentiel d'une utilisation de la voie injectable**.

Le pourcentage de patients ayant bénéficié d'un remboursement des **traitements antiviraux contre le VIH** semble baisser entre 2011 et 2017, même si cette évolution n'est pas encore significative.

Les remboursements de **traitements contre les hépatites virales B et C** restent stables, malgré l'arrivée des antiviraux d'action directe (AAD) contre l'hépatite C en 2014. S'agissant de traitements d'une durée de 8 à 12 semaines conduisant à la guérison de l'hépatite C, l'estimation du nombre cumulé de personnes traitées par AAD semble plus pertinente pour mesurer la diffusion de ces traitements aux bénéficiaires de MSO. Ainsi, parmi les personnes ayant eu au moins un remboursement de MSO depuis 2006, 3,6% d'entre elles ont été remboursées d'un AAD entre 2014 et 2017 ce qui représente près de 11 000 personnes, soit 18% des 60 000 personnes traitées dans l'ensemble de la population durant cette même période. Cela semble encore peu au regard de la prévalence élevée de l'hépatite C parmi les usagers de drogues estimée à 44% en 2011.

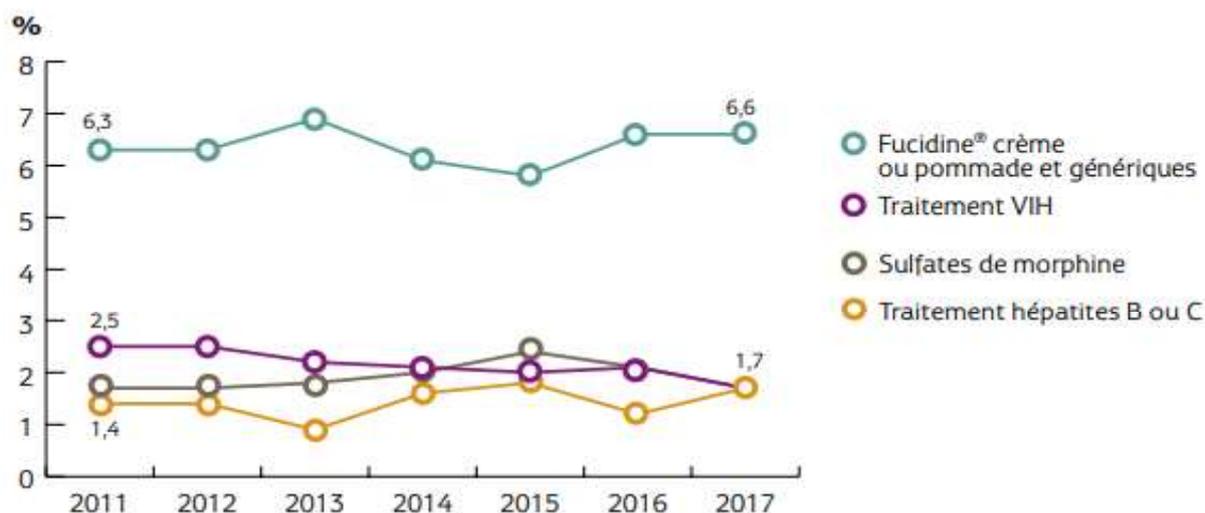


Figure 18 : Remboursements de médicaments anti-infectieux et de sulfate de morphine parmi l'ensemble des sujets bénéficiant de MSO délivrés en ville entre 2011 et 2017 (Source : données issues de l'EGBS, CNAM, extraction OFDT)

En 2016, **19% des bénéficiaires de MSO ont été hospitalisés** dans l'année en médecine, chirurgie ou obstétrique, proportion en baisse après une hausse continue de 2011 à 2015. Les bénéficiaires de méthadone sont plus souvent hospitalisés que ceux traités par BHD ou Suboxone®, sauf en 2011 où l'inverse était observé. Les femmes ont plus fréquemment été hospitalisées dans l'année que les hommes (25% VS 17% en 2016) en lien avec les accouchements et les interruptions de grossesse qui concerne 6% d'entre elles.

Les principales causes d'hospitalisations (en diagnostic principal) sont les **maladies de l'appareil digestif** (16% des personnes hospitalisées), les **lésions traumatiques** (13%), les **troubles mentaux et du comportement** (9%), puis les **maladies du système ostéo-musculaire** (7%). Neuf pour cent des personnes hospitalisées le sont en rapport avec une **maladie liée à l'usage d'alcool**, principalement des troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool (pour 5% des personnes hospitalisées) ou un sevrage. Il est à noter que les hospitalisations en psychiatrie ne sont ici pas prises en compte.

Enfin, 5% des femmes âgées de 15 à 44 ans et bénéficiaires d'un MSO ont accouché en 2016.



Figure 19 : Pourcentage de bénéficiaires hospitalisés selon le MSO prescrit et de femmes ayant accouché de 2011 à 2016 (Source : données issues de l'EGBS, CNAM, extraction OFDT)

Le risque principal des MSO est le **décès par surdosage**, risque majoré par la consommation de benzodiazépines ou d'alcool, après une période d'arrêt du traitement, à la sortie de prison, lorsque le MSO est pris en dehors d'un suivi médical et chez les sujets naïfs. En 2016, **46% des décès par surdosage** sont imputables au moins en partie aux MSO : la **méthadone** est impliquée dans 36% d'entre eux, tandis que la BHD l'est dans 10% selon les résultats de l'enquête DRAMES qui a dénombré 406 décès directs provoqués par l'abus de substances.

De 2010 à 2016, la part des décès impliquant la méthadone a fluctué entre 31% (en 2015) et 45% (en 2012). En 2016, la part de décès impliquant des MSO ou d'autres médicaments opioïdes a augmenté, tandis que ceux causés par l'héroïne ont baissé.

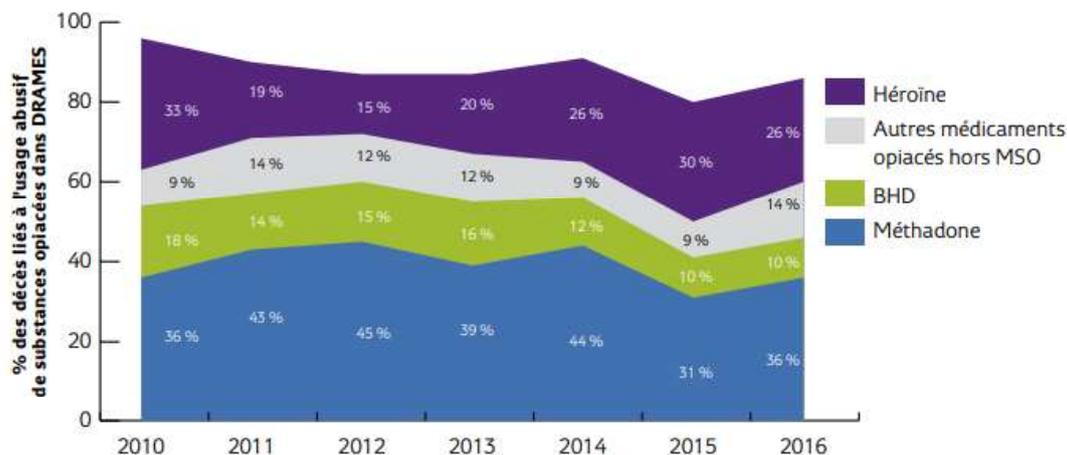


Figure 20 : Evolution du pourcentage de décès par surdose selon la substance opioïde impliquée parmi l'ensemble des décès directement provoqués par un abus de médicaments ou de substances psychoactives (Source : DRAMES - CEIP-A de Grenoble - ANSM)



**TROISIEME PARTIE :  
POLITIQUE DE REDUCTION  
DES RISQUES**

La **réduction des risques** est une démarche qui s'adresse aux consommateurs actifs de drogues. Elle privilégie des stratégies de soin et de prévention visant à limiter au maximum les **risques sanitaires** (infections, abcès...) et **sociaux** (exclusion, précarité...) liés à l'usage de substances psychoactives et, plus particulièrement, de substances illicites<sup>51</sup>.

Partant de la réalité des usagers de drogues, la réduction des risques propose des **solutions pragmatiques aux problèmes** qu'ils rencontrent. Elle s'appuie sur plusieurs outils dont les plus connus sont :

- L'accès au matériel stérile de consommation de drogues (en particulier d'injection) ;
- L'accès à des lieux de restitution du matériel de consommation de drogues ;
- L'accès aux traitements de substitution aux opiacés ;
- L'accès à des lieux d'accueil et d'accompagnement.

La réduction des risques contribue à faire de l'usager de drogues un acteur de sa santé. Aller vers l'usager et l'accueillir, dans l'état où il se présente, de manière anonyme, gratuite, sans préalable et sans jugement, est un précepte essentiel de cette démarche qui vise à créer des liens pour permettre à l'usager **d'adopter des comportements favorables à la santé** (hygiène, prévention des risques infectieux...).

## I. Les trousse de prévention

Les trousse de prévention ont pour objectif principal de **diminuer le partage et la réutilisation du matériel d'injection**, afin de **réduire le risque de transmission des maladies infectieuses** (VIH, VHC...).

Quels que soient les modèles (Stéribox®, Kit+®...), les trousse de prévention destinées aux usagers de drogues par voie intraveineuse sont conditionnées en **emballage stérile** et ont le même contenu :

- 2 seringues à insuline ;
- 2 tampons alcoolisés ;
- 2 récipients de chauffe et de dilution ;
- 2 filtres ;
- 2 tampons secs ;
- 2 ampoules d'eau stérile pour l'injection ;
- 1 préservatif.

---

<sup>51</sup> CRIPS Île-de-France & INPES, juillet 2009, Réduire les risques infectieux chez les usagers de drogue par voie intraveineuse : <https://vih.org/20090921/un-guide-sur-la-reduction-des-risques-infectieux-chez-les-udvi/>

Les trousse de prévention sont disponibles dans les **CAARUD** et les **CSAPA** (gratuites), dans les **locaux ou bus mobiles des associations de réduction des risques** (gratuites), dans les **distributeurs automatiques** installés dans certaines rues (jetons gratuits à retirer chez les pharmaciens ou dans les CAARUD ou auprès d'associations de réduction des risques), dans certaines **pharmacies** (à prix modéré, 1€ environ).

Outre les trousse de prévention complètes, les associations de réduction des risques distribuent également des **éléments à l'unité** (seringues neuves, récipients, eau stérile...).



Figure 21 : Contenu d'une trousse de prévention

Il existe également un kit de prévention destiné aux **usagers de drogues par inhalation** : **Strawbag**®. Son but est de limiter au maximum la contamination par des maladies infectieuses transmissibles par le sang, comme les hépatites B et C, le VIH, souvent liée au partage des pailles.



Figure 22 : Contenu du kit Strawbag®

## II. Programme d'échange de seringue en pharmacie<sup>52</sup>

Historiquement, les programmes d'échange de seringue en pharmacie (PESP) n'avaient pas spécifiquement vocation à impliquer les pharmacies, mais visaient justement à s'adresser aux personnes vulnérables qui avaient des difficultés à utiliser le réseau des officines (via les associations de réduction des risques). La rencontre des programmes d'échange de seringue et des pharmaciens s'est donc faite progressivement.

L'objectif principal du PESP est **d'améliorer l'accessibilité au matériel stérile d'injection** sur un territoire donné en s'appuyant sur le réseau d'officines, dans le but de faire baisser les taux de réutilisation et de partage de ce matériel afin, plus particulièrement, de **limiter et de faire baisser la transmission du virus de l'hépatite C** parmi les usagers de drogue par voie intraveineuse (cf annexe 3).

Dans un second temps, les PESP ont pour objectif :

- **L'accès aux soins :**
  - Proposer une offre de réduction des risques de proximité et favoriser le recours aux soins et l'orientation vers le dispositif spécialisé des usagers éloignés des autres dispositifs.
  - A l'inverse, permettre aux usagers des structures spécialisées qui souhaitent s'en éloigner de retourner dans le « système commun » de l'offre de ville en ayant l'assurance d'avoir une équipe formée.
- **La relation de soin au sein de la pharmacie :**
  - Améliorer les relations entre l'équipe officinale et les usagers en nouant une nouvelle relation fondée sur le don et non plus sur l'achat.
  - Faire baisser la violence et l'insécurité en créant un lien de confiance.
- **L'offre de santé et le service rendu aux patients :**
  - Réduire les inégalités territoriales, homogénéiser l'offre de santé ;
  - Favoriser et améliorer les collaborations locales en réduction des risques ;
  - Favoriser l'accès aux traitements de substitution aux opiacés et leur délivrance sur l'ensemble du territoire ;
  - Favoriser la diffusion, à l'ensemble du territoire, de messages de réduction des risques concernant les produits, leurs modes de consommation et l'utilisation du matériel ;
  - Favoriser la promotion, à l'ensemble du territoire, des dépistages des pathologies virales (VHC, VHB, VIH).
- **La sécurité publique :**
  - Éviter, en s'appuyant sur un réseau diffus de pharmacies, les concentrations d'usagers ;
  - Favoriser la récupération du matériel, et éviter sa dissémination dans les espaces publics.

---

<sup>52</sup> BONNET Nicolas & al, novembre 2014, Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine - Edition Respadd : <https://www.federationaddiction.fr/app/uploads/2014/11/Guide-addictologie.pdf>

Le programme ne peut pas être porté administrativement par l'officine elle-même : il est obligatoirement porté par une **structure de statut associatif et/ou médico-social**, le plus souvent par un CAARUD, plus rarement par un CSAPA ou un réseau ville-hôpital.

Les patients peuvent donc récupérer du matériel neuf à la pharmacie, et peuvent également rapporter leur matériel usagé, qui suivra alors la filière DASRI.

### III. Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD)<sup>53</sup>

Les CAARUD sont des **établissements médico-sociaux destinés à accueillir des usagers de drogues**. Contrairement aux établissements de soin traditionnels, les CAARUD accueillent les usagers de drogues avec un minimum de conditions : **respect de l'équipe et des autres usagers, et interdiction de consommation sur place**.

L'abstinence, le projet de sevrage, la sobriété ou d'autres considérations ne sont pas exigés ; c'est la raison pour laquelle les CAARUD sont parfois considérés comme des structures à « **bas seuil d'exigence** », par opposition à des structures comme les CSAPA, considérés à plus « haut seuil d'exigence ».

Les missions des CAARUD sont :

- L'accueil collectif et individuel ;
- L'information et le conseil personnalisé pour usagers de drogues ;
- Le soutien aux usagers dans l'accès aux soins, mais également dans l'accès aux droits, l'accès au logement et à l'insertion ou la réinsertion professionnelle ;
- La mise à disposition de matériel de prévention des infections.

Ainsi, les CAARUD reçoivent en majorité des usagers qui, s'ils peuvent être suivis par le système de soins spécialisé ou non en addictologie, connaissent en général des usages plus problématiques et moins « maîtrisés » que l'ensemble des consommateurs. Ils ont également souvent dans des situations sociales plus précaires.

Les consultations au sein des CAARUD sont **anonymes et gratuites**, comme au sein des CSAPA. Cependant, les principes de l'anonymat et de la gratuité de la prise en charge ont tout de même été quelque peu entamés, en particulier par le développement des traitements de substitution (nécessité d'une couverture sociale, prescription nominative, divulgation de l'identité du patient à l'Assurance Maladie).

---

<sup>53</sup> Solidarités Usagers Psy, Se soigner « Structures médicales et médico-sociales » : <https://www.solidarites-usagerspsy.fr/se-soigner/structures-medicales-et-medico-sociales/csapa-et-caarud-pour-les-problemes-addictifs/>

#### IV. Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA)<sup>54</sup>

Les CSAPA sont des **lieux d'accueil, d'écoute, d'information, de soin, d'accompagnement** destinés aux personnes, mineures ou majeures, qui rencontrent des difficultés avec leur consommation de substances psychoactives (licites ou non, y compris le tabac et les médicaments détournés de leur usage), ou avec une addiction sans substances (comme par exemple le jeu pathologique).

Les CSAPA accueillent de façon **anonyme et gratuite**, et sont présents dans tous les départements de France.

Les objectifs du CSAPA sont d'aider les personnes ayant une conduite addictive à :

- Trouver une meilleure qualité de vie ;
- Se défaire de leurs dépendances ;
- Se protéger de leurs facteurs de vulnérabilité ;
- Diminuer les risques de complications liés aux usages de substances et aux modes de vie ;
- Traiter les comorbidités.

Les CSAPA assurent également pour toutes les addictions la **prise en charge médicale, psychologique et socio-éducative** en ambulatoire ou en hébergement, ainsi que la **réduction des risques**.

#### V. Consultations Jeunes Consommateurs (CJC)<sup>55</sup>

L'objectif de ces consultations est **d'accueillir des jeunes consommateurs en questionnement sur leur consommation**, ainsi que **leur entourage**. Le principe est de faire le point, éventuellement de proposer une aide, avant que la consommation ne devienne problématique.

Toutes les problématiques d'addiction peuvent être abordées dans ces lieux : l'usage d'alcool, de cannabis, de drogues dures, la pratique de jeux vidéo ou de l'utilisation d'internet.

---

<sup>54</sup> Solidarités Usagers Psy, Se soigner « Structures médicales et médico-sociales » : <https://www.solidarites-usagerspsy.fr/se-soigner/structures-medicales-et-medico-sociales/csapa-et-caarud-pour-les-problemes-addictifs/>

<sup>55</sup> Solidarités Usagers Psy, Se soigner « Structures médicales et médico-sociales » : <https://www.solidarites-usagerspsy.fr/se-soigner/structures-medicales-et-medico-sociales/csapa-et-caarud-pour-les-problemes-addictifs/>

Présentes dans la quasi-totalité des départements français, ces consultations proposent un **accueil gratuit et confidentiel**. Elles se déroulent au sein des CSAPA ou dans des lieux spécialisés dans l'accueil des jeunes (Maisons des adolescents, Points Accueil Ecoute Jeunes).

## VI. Salle de consommation à moindre risque ou « salle de shoot »<sup>56</sup>

Les salles de consommation à moindre risque (SCMR) sont des lieux où les toxicomanes peuvent consommer et s'injecter des substances psychoactives dans des **conditions sanitaires et d'hygiène optimales**, et en présence de **personnel formé**.

L'intérêt est de diminuer le nombre d'overdose et de limiter la transmission de maladies infectieuses (dont les hépatites virales et le VIH).

Ces SCMR visent un double objectif : **améliorer la santé publique, et la tranquillité publique**.

Elles sont un élément d'une palette très large d'accompagnement et de soins pour des usagers de drogues qui s'injectent (notamment de l'héroïne), très marginalisés et pour lesquels ce dispositif est une première étape d'entrée dans le parcours de réduction des risques et de soin, y compris de sevrage quand le parcours de soin et d'insertion le permet.

L'évaluation avant et après l'ouverture d'une salle fait apparaître une réduction des scènes ouvertes de drogues, des nuisances, des intrusions dans les halls et les caves, une diminution des seringues abandonnées sur la voie publique ainsi que de la délinquance pouvant être liée à l'usage de drogues.

Il est important de comprendre que le dispositif des SCMR ne s'inscrit en aucun cas dans une logique de banalisation de la consommation : il ne s'agit pas de salles de confort pour fumeurs de cannabis, mais de dispositifs qui sont mis en place dans le prolongement des autres actions de réduction des risques mises en œuvre depuis plus de 20 ans en France. De la même manière, on n'encourage pas les personnes à consommer en leur distribuant des seringues propres. Ce prolongement est justifié par la nécessité d'élargir la palette des actions de RDR pour toucher les personnes les plus éloignées des dispositifs, et dans un souci **d'inscrire la réduction des risques dans la politique de réduction des inégalités de santé**.

Une première salle a ouvert ses portes à Paris en octobre 2016, suivie d'une deuxième à Strasbourg en novembre 2016 ; une troisième s'est ouverte à Bordeaux fin 2018.

---

<sup>56</sup> MILDECA, 13 novembre 2018, Salles de consommation à moindre risque : <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/ce-qu-il-faut-savoir-sur/salle-de-consommation-moindre-risque>

## VII. CSAPA BUS, ou « Bus Méthadone »<sup>57</sup>

Le CSAPA BUS est un **programme anonyme et gratuit**, ouvert depuis janvier 1998, spécialisé dans la prise en charge des addictions, notamment aux drogues illicites. Il se compose d'un lieu fixe d'accueil et de soins, et d'une antenne mobile circulant sur trois sites dans le Nord-Est parisien.

Il propose un accès facilité aux traitements de substitution aux opiacés, ainsi qu'un suivi médical et social adapté à la demande des personnes reçues. L'objectif n'est pas un arrêt des consommations, mais un suivi permettant une **réduction des risques médicaux, sociaux, psychologiques** liés à l'usage de drogues, **l'accès aux soins et aux droits sociaux élémentaires**, et **l'amélioration de la qualité de vie**.

---

<sup>57</sup> Gaïa-Paris, Accès aux soins, au traitement de substitution et suivi médical : <https://gaia-paris.fr/acces-au-soin-au-traitement-de-substitution-et-suivi-medical/>



**QUATRIEME PARTIE :  
CONSEIL OFFICINAL**

Le pharmacien est un professionnel de santé de **proximité**, qui est directement accessible (sans rendez-vous). La répartition homogène des pharmacies sur le territoire fait du pharmacien le professionnel de premier recours le plus directement accessible. Il agit directement pour la **prévention et la réduction des risques**.

Le rôle du pharmacien est de garantir la qualité de la dispensation, d'informer le patient sur le bon usage du médicament et sur les risques du mésusage. En créant une relation de confiance (basée sur l'écoute, l'empathie et le conseil), il participe au maintien du patient dans le processus thérapeutique.

## I. Les compétences et les atouts du pharmacien et de l'officine<sup>58</sup>

Le pharmacien et son officine disposent d'atouts importants pour être un maillon essentiel à la prise en charge globale des addictions.

### 1. Proximité, fidélité, confiance, lien social

Le premier atout de l'officine est son **accessibilité géographique**. En effet, le maillage territorial reste équilibré et harmonieux : pour 100 000 habitants, on recense en moyenne 32,4 officines (soit une pharmacie pour 3 086 habitants en moyenne), et l'accès aux produits de santé se fait en 15 minutes sur la quasi-totalité du territoire<sup>59</sup>.

Ce maillage territorial permet d'assurer un service de garde et d'urgence 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24, toute l'année, et ainsi d'assurer la permanence des soins. Le maillage officinal en milieu rural permet un accès aux soins et un maintien des personnes à domicile.

Le second atout de l'officine est la **fidélité de sa patientèle**. En effet, le pharmacien a majoritairement une patientèle régulière, ce qui lui permet de bien connaître son cadre de vie et également ses habitudes : il est ainsi un partenaire privilégié pour les autres professionnels de santé (notamment le médecin généraliste) pour le suivi du traitement.

De plus, pour la méthadone (et les MSO en général), le nom de la pharmacie choisie par le patient doit être inscrite sur l'ordonnance. Cela permet de sécuriser la délivrance et de renforcer la relation de confiance patient-pharmacien.

---

<sup>58</sup> BONNET Nicolas & al, novembre 2014, Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine - Edition Respadd : <https://www.federationaddiction.fr/app/uploads/2014/11/Guide-addictologie.pdf>

<sup>59</sup> Ordre des Pharmaciens, Démographie pharmaceutique au 1<sup>er</sup> janvier 2019 : <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/458869/2117176/version/2/file/CP-demographie-pharmaceutique-2019.pdf>

A noter que le pharmacien bénéficie de la **confiance** d'une très grande majorité des français : en effet, 91% des français (interrogés dans le cadre d'une étude réalisée par Harris Interactive, en 2019) indiquent avoir confiance en leur pharmacien. Cette étude permet aussi de se rendre compte que les Français ont tendance à aller toujours dans la même pharmacie : ils sont 84% à préférer fréquenter une pharmacie connue plutôt que de se rendre dans la première officine rencontrée.

La pharmacie est également un lieu de **lien social** : le pharmacien connaît bien sa patientèle. Il constitue souvent un premier recours et peut orienter les patients vers d'autres professionnels de santé (médecin généraliste, spécialiste, structures d'accueil dédiées aux personnes dépendantes...) lorsque cela s'avère nécessaire.

## 2. Neutralité et confidentialité

Le pharmacien met en œuvre, outre des conditions d'exercice très réglementées et notamment le **respect du secret professionnel**, des conditions d'aménagement de ses locaux permettant **discrétion** et **confidentialité**, que requièrent le dialogue et le recueil d'informations personnelles liées à la pathologie, et nécessaires à la prise en charge et à la réussite du traitement. L'espace de confidentialité de l'officine peut permettre aux patients sous méthadone en forme sirop de prendre leur traitement quotidiennement à la pharmacie, à l'abri des regards, en toute discrétion, et dans un lieu propice au dialogue avec le pharmacien.

## 3. Professionnel du médicament

Le pharmacien, de par sa formation, est le spécialiste du médicament. Il est en mesure d'utiliser ses compétences pharmaceutiques pour, entre autres :

- Analyser les ordonnances médicales ;
- Dialoguer avec le prescripteur pour le suivi du traitement ;
- Délivrer les informations et les conseils nécessaires au bon usage des médicaments ;
- Délivrer les informations et les conseils en rapport avec la pathologie ;
- Identifier et prévenir les interactions médicamenteuses ;
- Aider à l'interprétation des dosages plasmatiques des médicaments et des analyses biologiques (méthadonémie) ;
- Ecouter, évaluer et orienter vers d'autres professionnels de santé si besoin ;
- Prévenir la surconsommation des médicaments (très présente chez les patients dépendants aux opiacés) par une surveillance attentive du dossier patient, notamment en ce qui concerne la multiplicité des médecins et des ordonnances.

## II. Accompagnement au quotidien des patients sous méthadone<sup>60</sup>

### 1. Modalités de prise

Le traitement est administré en une **prise unique quotidienne**.

En cas d'oubli d'une prise, la méthadone doit être prise le plus rapidement possible pour éviter un syndrome de manque. Le pharmacien doit insister sur l'importance de l'observance et du respect de la prescription.

En cas de **rupture thérapeutique** de plusieurs jours, le traitement ne doit pas être repris à la même dose, au risque d'entraîner un surdosage qui peut être mortel (le patient doit totalement maîtriser cet aspect de son traitement).

### 2. Effets indésirables

Un des rôles du pharmacien dans l'accompagnement des patients sous méthadone va être de trouver des **solutions naturelles ou allopathiques** pour contrer les effets indésirables de la méthadone.

La **constipation** peut être gérée, la plupart du temps, par une hydratation suffisante, une consommation d'aliments riches en fibres et la pratique d'une activité physique régulière. Si ces simples mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, il est possible de recourir à des laxatifs osmotiques par exemple.

Les **nausées** et les **vomissements**, très fréquents en début de traitement, disparaissent généralement au bout de quelques jours. Pour limiter ces symptômes au cours des premiers jours de traitement, il est possible d'essayer le gingembre ou les huiles essentielles de menthe poivrée ou de citron.

Si les symptômes persistent après quelques semaines de traitement, le patient doit absolument en parler avec le prescripteur, qui jugera de la nécessité ou non de modifier le traitement. Le risque de la persistance des nausées et vomissements est l'affaiblissement (mental et physique) du patient (augmentation de la fatigue, de la nervosité et de l'irritabilité), et la diminution de son observance et de son adhésion au traitement.

---

<sup>60</sup> Le Moniteur des pharmacies, 30 septembre 2017, La dépendance aux opiacés, cahier formation n°3192 : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3192/la-dependance-aux-opiacés.html>

**L'hyperhidrose** (transpiration excessive) est très fréquente chez les patients sous méthadone, même en phase d'entretien. Elle doit être « prise en charge » par une bonne hygiène corporelle, l'utilisation de déodorant antitranspirant, et une bonne hydratation quotidienne pour compenser les pertes.

Si le patient rapporte une **fatigue** et une **somnolence diurne** (malgré des nuits correctes), il peut être conseillé de prendre la méthadone le soir.

A noter que la capacité à conduire et à utiliser des machines peut être altérée par la méthadone (particulièrement en début de traitement), notamment en cas de surdosage. Le pharmacien doit s'assurer que le patient est au courant, et lui expliquer que c'est à lui de prendre la décision de conduire ou d'utiliser une machine en fonction de ses sensations.

Il n'y a **pas de contre-indication officielle** à la conduite ou à l'utilisation de machine pour un patient sous méthadone.

Les patients rapportent souvent des **sensations vertigineuses** et une **dysurie** en début de traitement. Il faut les rassurer, ces symptômes sont passagers et s'estompent après quelques jours de traitement.

Enfin, pour limiter **l'amertume du sirop** de méthadone, le pharmacien pourra conseiller au patient de boire un verre d'eau immédiatement après la prise du sirop (à noter que certains patients rincent le flacon de méthadone une ou deux fois avec de l'eau pour récupérer l'intégralité de la dose de méthadone à l'intérieur du flacon).

### 3. Méusage

Le pharmacien se doit également de rappeler les risques liés au méusage du produit délivré : le **détournement de la voie d'administration** (pour essayer l'inhalation ou l'injection) expose à un risque de détresse respiratoire, d'intoxication aiguë et d'abcès nécrotique au point d'injection.

La méthadone, que ce soit sous sa forme buvable ou sa forme gélule, est difficile à détourner de sa voie d'administration (absorption) et, selon les témoignages, a peu d'intérêt en termes de sensations (liées aux propriétés pharmacologiques de la méthadone).

La tentative d'injection du sirop de méthadone peut avoir de graves conséquences pour le patient, notamment au niveau de son capital veineux. La méthadone sèche (gélules) est réservée aux patients déjà traités et stabilisés avec la méthadone en solution buvable pour éviter le mésusage (notamment l'injection IV). Des substances gélifiantes ont été introduites dans les gélules pour empêcher la transformation de leur contenu en solution injectable.<sup>61</sup>

#### 4. Stockage et élimination des médicaments

Le patient doit conserver sa méthadone en lieu sûr à son domicile, afin d'éviter la prise par une tierce personne (un placard en hauteur, inaccessible pour les enfants, semble être un bon lieu de stockage, à condition que la température ne dépasse pas 25°C).

Il est bon de rappeler que la **dose létale de méthadone** pour les enfants et les personnes naïves est d'environ 1 mg / kg.

Les unités de prise non utilisées (souvent lié à une modification de posologie en cours de traitement) sont rapportées à la pharmacie. La méthadone faisant partie du registre des stupéfiants, elle doit être détruite à la pharmacie par un confrère habilité, en suivant la « Procédure de destruction des médicaments stupéfiants » (cf. annexe 2).

Les emballages en carton et les notices doivent être jetés dans le bac pour le recyclage (jaune), les blisters vides (qui contenaient les gélules) dans les ordures ménagères et les flacons vides (de préférence rincés à l'eau) dans les conteneurs à verre.

### III. Rôle actif d'observation du pharmacien d'officine<sup>62</sup>

Le pharmacien, en professionnel de santé attentif et tourné vers le patient au moment de la dispensation de méthadone, doit être capable de reconnaître les principaux signes cliniques liés au surdosage ou au sous-dosage de méthadone, afin de pouvoir prévenir le médecin prescripteur s'il le juge nécessaire pour la santé du patient.

---

<sup>61</sup> Le Moniteur des Pharmacies, 19 avril 2008, Tout pour éviter le mésusage des gélules de méthadone, revue n° 2726 : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2726/tout-pour-eviter-le-mesusage-des-gelules-de-methadone.html>

<sup>62</sup> BONNET Nicolas & al, novembre 2014, Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine - Edition Respadd : <https://www.federationaddiction.fr/app/uploads/2014/11/Guide-addictologie.pdf>

Principaux signes cliniques liés à un **surdosage** de méthadone :

- Dépression respiratoire (consécutive à une dépression du système nerveux central) : réduction de la fréquence et de l'amplitude respiratoire ;
- Somnolence, ralentissement psychomoteur ;
- Démarche instable ;
- Myosis (contraction de la pupille) ;

Principaux signes cliniques liés à un **sous-dosage** de méthadone :

- Signes physiques : tachycardie, agitation, mydriase, bâillements, rhinorrhées, piloérection, hyperalgies, hypotension, diarrhée.
- Signes psychiques : anxiété, irritabilité, craving, troubles du sommeil, syndrome dépressif.

En dehors de ces signes cliniques pouvant être repérés par le pharmacien, tout incident de type irrégularité dans les prises, effets secondaires importants, agressivité anormale, nausées ou vomissements chroniques, poly-consommation ou surconsommation doivent alarmer et nécessitent de contacter le médecin.

Le pharmacien peut également avoir un rôle important dans la détection d'une **éventuelle consommation d'alcool**, qui a pour conséquence une augmentation du pic plasmatique et une accélération de la pente d'élimination (effet « turbo » recherché par certains patients en quête de « sensations », ou effet compensateur intéressant des patients sous-dosés).

La figure ci-dessous illustre bien cet **effet « turbo »**, et une prise quotidienne ne suffit plus pour couvrir les besoins sur 24 heures (le patient devient en quelque sorte un métaboliseur rapide)<sup>63</sup>.

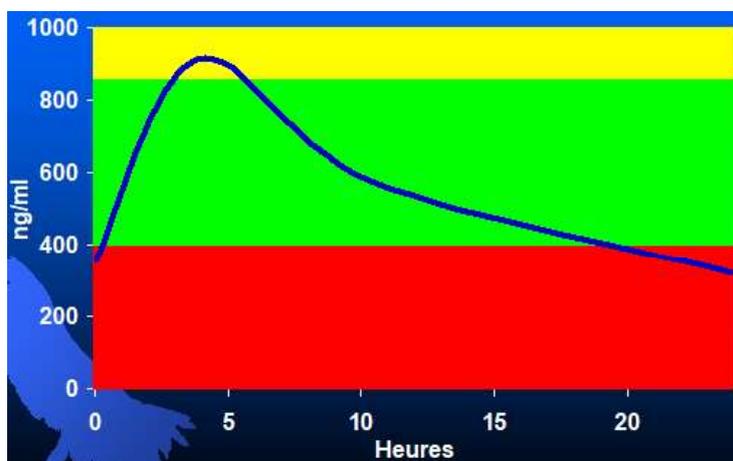


Figure 23 : Illustration du profil pharmacocinétique de la méthadone en cas de prise concomitante d'alcool

<sup>63</sup> Pr Christophe LANÇON, Dr Xavier AKNINE, Dr Dominique LINÉ et Dr Marc SHINDERMAN, 16 février 2004, Posologie adéquate de méthadone

## IV. Cas particuliers

### 1. Grossesse, allaitement, fertilité<sup>64,65,66,67</sup>

La dépendance aux opiacés implique une grossesse à risque. Les MSO constituent une excellente indication chez une femme dépendante des opiacés, au mieux avant une grossesse désirée, ou au 1<sup>er</sup> voire au 2<sup>ème</sup> trimestre. En fin de grossesse, l'initialisation d'un TSO est discutée.

Il n'y a pas à modifier un TSO à la découverte d'une grossesse, les effets des 2 MSO étant identiques. Une **prise en charge périnatale et médico-psychosociale**, prolongée en réseau ville-hôpital, est cependant nécessaire.

### État des connaissances

**Aspect malformatif** : les données publiées chez les femmes exposées à la méthadone en cours de grossesse sont nombreuses et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour.

### **Aspect néonatal :**

- La méthadone traverse la barrière placentaire. Les concentrations néonatales peuvent représenter jusqu'à environ 60% des concentrations maternelles.
- Un syndrome de sevrage néonatal aux opiacés est probable en cas de prise chronique de méthadone jusqu'à l'accouchement.
  - o Sa survenue et sa gravité ne dépendent pas forcément de la posologie maternelle.
  - o Il survient dans un délai de quelques heures à quelques jours après la naissance.
  - o Ce syndrome se manifeste notamment par une irritabilité, des trémulations, un cri aigu et une hypertonie.

**Aspect neuro-développemental** : un effet spécifique de la méthadone sur le neuro-développement des enfants d'âge préscolaire exposés in utero à la méthadone n'est pas retenu à ce jour.

---

<sup>64</sup> HAS, 2004, Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place de traitements de substitution : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO\\_court.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf)

<sup>65</sup> Base de données publique de médicaments, RCP de la méthadone : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61610484&typedoc=R#RcpIndicTherap> et <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>

<sup>66</sup> Le CRAT : <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=methadone>

<sup>67</sup> Pr Claude LEJEUNE & al., juin/juillet 2003, Pharmacodépendances aux opiacés, grossesse et parentalité, RVH-Synergie : <https://www.rvh-synergie.org/documents/FLYERGROSSESSE.pdf>

**Aspect maternel** : une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone est possible en cours de grossesse.

### En pratique

Il faut savoir que la prise en charge de la dépendance majeure aux opiacés est primordiale en cours de grossesse.

Il n'est pas justifié d'interrompre la méthadone en vue d'une grossesse. Compte-tenu des données disponibles et du bénéfice maternel et foetal, l'utilisation de la méthadone est **possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme**. Cependant, les posologies seront parfois augmentées au cours de la grossesse pour maintenir l'efficacité de la substitution (en fonction des dosages plasmatiques, si besoin).

Il est primordial **d'informer l'équipe de la maternité** du traitement maternel pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né. En effet, la prise chronique de méthadone par la mère en fin de grossesse, quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un **syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né**, dont l'apparition peut être retardée de plusieurs heures à quelques jours.

En cas d'utilisation régulière pendant la grossesse, une **surveillance néonatale** doit être réalisée afin de prévenir le risque de dépression respiratoire ou de syndrome de sevrage chez le nouveau-né (le syndrome de sevrage survient dans 50% des naissances, et se manifeste souvent dans les 48 premières heures de vie).

En cas de découverte d'une grossesse pendant un traitement sous méthadone, il faut **rassurer la patiente quant au risque malformatif** de la méthadone.

En cas **d'allaitement**, la quantité de méthadone ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit environ 3% de la dose maternelle (en mg/kg). Aucun évènement particulier n'a été signalé à ce jour chez les enfants allaités.

Au vu de ces données, l'utilisation de la méthadone est possible en cours d'allaitement. Cependant, ceci sera reconsidéré en cas de prise d'autres substances : alcool, toxiques, psychotropes...

Les quantités ingérées via le lait seraient insuffisantes pour éviter ou traiter un sevrage néonatal à la méthadone.

## **Fertilité**

L'utilisation chronique d'opioïdes peut entraîner une **fertilité réduite** chez les femmes et les hommes en âge de procréer.

Des études chez des hommes inclus dans des programmes de substitution opiacée montrent que la méthadone diminue la testostérone sérique et déprime nettement le volume de l'éjaculat et la motilité des spermatozoïdes.

### 2. Prison et garde à vue<sup>68</sup>

La **continuité des soins** dans le respect de la déontologie et de la législation est une priorité sanitaire. En milieu pénitentiaire, la dispensation de TSO est le **principal outil de réduction des risques d'infection virale** (VIH, VHB, VHC). Il convient de :

- Former les équipes de soins en milieu pénitentiaire et les agents de l'administration pénitentiaire, et d'élaborer des guides de bonnes pratiques.
- Généraliser les consultations d'addictologie pour les détenus.
- Préparer le relais des soins en ville et la sortie des détenus (prévention des surdoses).

Lorsqu'un individu en cours de traitement par MSO est en garde à vue, le médecin doit assurer la continuité des soins et prévenir un syndrome de sevrage.

### 3. Méthadone et voyage<sup>69</sup>

Concernant les règles à respecter pour le transport personnel de médicaments stupéfiants détenus dans le cadre d'un traitement médical, il existe deux procédures distinctes selon le lieu de destination : un **pays signataire de l'Accord de Schengen** ou un **pays tiers à l'espace Schengen**.

Dans tous les cas, le patient sera en possession de **l'original de la prescription**, qui doit être présenté sur réquisition des autorités de contrôle compétentes (y compris sur le territoire français, d'où l'intérêt pour le pharmacien de rendre l'ordonnance au patient à chaque délivrance de médicament stupéfiant).

---

<sup>68</sup> HAS, 2004, Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place de traitements de substitution : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO\\_court.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf)

<sup>69</sup> ANSM, mai 2017, Transport personnel de médicaments stupéfiants détenus dans le cadre d'un traitement médical : [https://ansm.sante.fr/content/download/16038/187169/version/11/file/Pharmacodependance\\_Transport-Personnel-Medicaments-Stupefiants\\_23-05-2017.pdf](https://ansm.sante.fr/content/download/16038/187169/version/11/file/Pharmacodependance_Transport-Personnel-Medicaments-Stupefiants_23-05-2017.pdf)

## **Transport de médicaments stupéfiants dans un pays de l'espace Schengen**

Toute personne résidant en France, quelle que soit sa nationalité, et transportant des médicaments soumis en tout ou partie à la réglementation des stupéfiants doit se munir d'une **autorisation de transport** (afin de justifier la nature licite des médicaments) lors d'un déplacement dans un pays appliquant la convention.

Cette autorisation est délivrée sur **demande du patient**, au vu de **l'original de la prescription médicale**, par **l'Agence Régionale de Santé** de la région où le médecin prescripteur est enregistré. Cette autorisation est **valable 30 jours** et les quantités transportées ne doivent pas dépasser la durée maximale de prescription.

Le patient doit la présenter, le cas échéant aux autorités de contrôle compétentes.

## **Transport de médicaments stupéfiants en dehors de l'espace Schengen**

En dehors de l'espace Schengen, **chaque pays applique ses propres dispositions**.

L'ANSM délivre des **attestations de transport** pour les particuliers se rendant dans un pays situé en dehors de l'espace Schengen **uniquement** si ce pays exige, pour l'entrée sur son territoire, un certificat des autorités compétentes du pays de résidence du patient.

Ces attestations sont délivrées pour des quantités transportées correspondant à une durée de traitement **ne dépassant pas la durée maximale de prescription autorisée**.

Les documents à fournir sont la demande du patient (formulaire à compléter) et la copie de la prescription médicale.

Les dispositions concernant les différents pays sont présentées sur le site de **l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS)** :

[https://www.incb.org/incb/en/psychotropic-substances/travellers\\_country\\_regulations.html](https://www.incb.org/incb/en/psychotropic-substances/travellers_country_regulations.html)

Préalablement à tout déplacement, il est également fortement conseillé de se renseigner auprès de **l'Ambassade** ou du **Ministère de la Santé du pays de destination** pour connaître la réglementation en vigueur dans ce pays.

Pour des déplacements de plus longues durées (durées supérieures à la durée maximale de prescription), le patient devra, en cas de besoin, effectuer les **démarches nécessaires à la prolongation de son traitement dans le pays d'accueil**.

## Synthèse

	<b><u>Pays de l'espace Schengen</u></b> Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Islande, Italie, Lettonie, Liechtenstein, Lituanie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse	<b><u>Pays hors espace Schengen</u></b>
<b><u>Médicaments concernés</u></b>	Médicaments stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants	
<b><u>Documents requis pour le voyage</u></b>	Autorisation de transport	
<b><u>Autorité compétente pour délivrer l'autorisation</u></b>	ARS de la région où le médecin prescripteur est enregistré	ANSM Direction NEURO Equipe STUP (stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants) 143/145 boulevard Anatole France 93285 SAINT DENIS CEDEX Tel : 01 55 87 36 33/30 52 Fax : 01 55 87 35 92 Email : stupetpsy@ansm.sante.fr
<b><u>Pièces à fournir</u></b>	Demande du patient Original de la prescription médicale Formulaire à demander à l'ARS	Demande du patient (formulaire à compléter) Copie de la prescription médicale

#### 4. Quand et comment arrêter un traitement de substitution aux opiacés ?<sup>70,71</sup>

Le maintien de la substitution est un objectif prioritaire, et non son arrêt (il n'y a pas de danger particulier à prendre un médicament opiacé pendant longtemps, dès lors qu'on en a besoin). La demande d'arrêt du traitement ne peut, en dehors de circonstances exceptionnelles, venir que du patient lui-même.

Il n'y a pas de durée optimale pour un TSO. Le soutien des patients dans leur projet d'arrêter un TSO est indispensable, suggérant des modalités d'arrêt les plus efficaces et les moins douloureuses possible.

L'expérience montre la possibilité **d'arrêts lentement dégressifs**. Les modalités de diminution sont gérées par le patient lui-même, en coordination avec le médecin, en fonction de ses symptômes. Il est illusoire de fixer une durée *a priori* au processus de diminution en vue de l'arrêt d'un MSO.

<sup>70</sup> HAS, 2004, Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place de traitements de substitution : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO\\_court.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf)

<sup>71</sup> BONNET Nicolas & al, novembre 2014, Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine - Edition Respadd : <https://www.federationaddiction.fr/app/uploads/2014/11/Guide-addictologie.pdf>

Aucun critère fiable ne permet de prédire le succès ou l'échec d'une tentative d'arrêt d'un TSO ; il existe cependant des contextes plus favorables que d'autres (bonne insertion, arrêt de longue date de toutes substances non prescrites, etc...). Il n'existe aucun protocole spécifique validé.

Si la demande d'arrêt est brutale et que le sujet veut interrompre rapidement le traitement :

- Aucun auteur n'envisage de sevrage rapide pour des posologies élevées de méthadone.
- Le sevrage sera réalisé en milieu hospitalier, avec un traitement symptomatique : antihypertenseurs centraux, alphasbloquants, benzodiazépines, hypnotiques, voire d'autres opiacés (BHD, dihydrocodéine).

Si la demande d'arrêt du traitement se situe dans un contexte plus favorable :

- Le sevrage doit se faire de manière progressive, très lentement, par paliers, et d'autant plus lentement que la dose est plus faible (à la demande du patient, puis 1 jour sur 2 ou 3, etc... pour se diriger vers l'arrêt complet).
- Des « modalités d'arrêt du traitement » sont consignées dans les RCP de la méthadone sous forme sirop et gélule (un peu différentes en fonction de la forme galénique)<sup>72</sup>.

Lors de l'arrêt, il est possible que le patient rencontre des **difficultés d'endormissement** ou un sentiment de **tristesse** qui peuvent durer plusieurs mois. D'autres signes sont possibles, comme des **douleurs** ou une « **agitation** ». Des **envies de consommer** peuvent également ressurgir.

Dans tous les cas, le patient doit **garder un contact** avec son médecin, l'équipe soignante et son pharmacien, et évoquer ses difficultés ou ses craintes. Il doit surveiller ses consommations d'alcool et de médicaments (anxiolytiques, somnifères) : l'arrêt de la méthadone ne doit pas être compensé par d'autres consommations abusives.

Le traitement peut être à tout moment repris, sans que cela soit pour autant ressenti comme un échec (il était peut-être trop tôt pour arrêter). Dans ce cas, il faut redémarrer avec une **faible dose de méthadone** (pour prévenir le risque d'overdose), et il est primordial de prévenir le patient de se méfier des consommations festives d'opiacés. En effet, une fois que celui-ci est devenu abstinent, une « rechute » présente un risque accru de mortalité par overdose (liée à une perte de la tolérance aux opiacés).

---

<sup>72</sup> Base de données publique de médicaments, RCP de la méthadone : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61610484&typedoc=R#RcpIndicTherap> et <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>

## 5. Passage de la forme sirop à la forme gélule

**La forme gélule sera d'emblée prescrite à la posologie correspondant à la posologie d'entretien atteinte avec la forme sirop.** La première prise de gélule doit avoir lieu le lendemain de la dernière prise de sirop, à **l'heure habituelle**.

La posologie se situe habituellement entre 60 et 100 mg par jour, même si des doses supérieures peuvent être nécessaires chez certains patients. Les modifications de posologies ultérieures seront fondées, comme pour la forme sirop, sur la **réévaluation clinique** du patient en tenant compte des prises en charge associées.

## 6. Méthadone et douleurs<sup>73,74</sup>

La présence de douleurs chez les usagers d'opiacés (y compris ceux recevant un MSO) est plus fréquente comparativement à la population générale.

- Leur fréquence peut être **multipliée par un facteur de l'ordre de 2 à 3** : l'étude de *Jamison et al.* menée chez des patients sous méthadone donne une prévalence de 61,3%<sup>75</sup> (en population générale, ce chiffre est de 22%<sup>76</sup>).
- Ces douleurs sont fréquentes durant le parcours de l'utilisateur : selon Rosenblum et al., qui se sont intéressés à une cohorte de patients sous méthadone, **37% des patients ont déclaré avoir des douleurs chroniques sévères**.

Ces douleurs peuvent avoir des **origines complexes** qui sont énumérées à travers une littérature abondante sur le sujet<sup>77,78</sup> :

- **Les usagers de drogues peuvent souffrir de polypathologies** : traumatismes, altération globale de l'état de santé (problèmes dentaires...). La prévalence plus élevée des troubles psychiatriques est aussi à considérer puisqu'ils peuvent influencer sur le **seuil de perception de la douleur**.
- **L'hyperalgésie induite par les opiacés (HIO)** est également un mécanisme mis en cause. Outre l'effet antalgique de ces derniers, leur usage peut également diminuer le seuil de tolérance à la douleur. En d'autres termes, les patients prenant

---

<sup>73</sup> Dr POULAIN & Dr AKNINE, 2015, Prise en charge de la douleur pour des patients recevant un MSO : <http://www.asud.org/2015/07/13/prise-en-charge-de-la-douleur-pour-des-patients-recevant-un-mso/>

<sup>74</sup> Dr AUTHIER, 2012, Douleur et médicaments de substitution aux opiacés :

<http://www.addictauvergne.fr/addictauvergne/wp-content/uploads/2012/11/Douleur-et-MSO.pdf>

<sup>75</sup> Jamison RN, Kauffman J, Katz NP, 2000, Characteristics of methadone maintenance patients with chronic pain – J Pain Symptom Manage 19:53–62

<sup>76</sup> Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R, 1998, Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care – JAMA 280:147–51

<sup>77</sup> Compton P, Charuvastra VC, Ling W, 2001, Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: effect of long-acting maintenance agent – Drug Alcohol Depend 63:139–46

<sup>78</sup> Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W, 2012, Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy – J Pain 13:401–9

régulièrement des opiacés (méthadone, morphine, héroïne...) sont plus sensibles que la « normale » à une même stimulation douloureuse.

- **Enfin, la tolérance accompagne l'usage régulier d'opiacés** : ce mécanisme est à l'origine de l'augmentation des quantités d'opiacés consommées par les usagers avec le temps. La tolérance amenuise aussi l'efficacité des antalgiques de palier 2 ou 3 co-prescrits en cas de prise en charge de la douleur chez un patient sous méthadone.

Les douleurs, outre le fait qu'elles soient fréquentes, peuvent avoir des **conséquences majeures** qui doivent impérativement être considérées :

- Elles peuvent amener à un **mésusage des substances psychoactives de tout type** : alcool, stimulants, opiacés licites ou illicites...
- Elles multiplient le **risque de rupture du suivi** (conséquences potentiellement mortelles).
- Elles ont également un **impact social et sociétal important** : augmentation des durées d'hospitalisation et des coûts de prise en charge, progression des douleurs aiguës vers la chronicité, souffrance évitable pour le patient et altération de la qualité de vie...

La prise en charge des douleurs chez les patients sous méthadone est donc impérative. Malheureusement, l'accompagnement nécessaire n'est pas toujours mis en œuvre, principalement en raison **d'idées reçues freinant une prise en charge adaptée**<sup>79</sup> :

- ***1<sup>ère</sup> idée reçue – Les patients ne ressentent plus la douleur car les TSO (méthadone ou buprénorphine) sont aussi des analgésiques puissants.***
  - L'action analgésique de la méthadone (ou de la BHD) ne couvre qu'une période de 4 à 8 heures, largement insuffisante pour permettre une prise en charge adaptée de la douleur.
- ***2<sup>ème</sup> idée reçue – La prescription d'un antalgique opiacé peut entraîner des rechutes dans la consommation d'héroïne.***
  - Il n'existe aucune preuve selon laquelle la prescription d'un antalgique de palier 3 à un patient sous méthadone puisse entraîner une rechute des consommations d'opiacés illicites.
  - A l'opposé, le lien entre prise en charge insuffisante de la douleur et rupture du suivi est particulièrement bien documenté.
- ***3<sup>ème</sup> idée reçue – L'association méthadone + antalgique est contre-indiquée car elle peut entraîner des dépressions respiratoires sévères.***
  - Le cadre légal nous rappelle que l'association méthadone + antalgique de palier 3 n'est pas contre-indiquée<sup>80</sup> : le niveau d'interaction est une association « à prendre en compte », avec toutefois un risque réel.

<sup>79</sup> Laura S. LEHMAN, February 06 2015, Acute Pain in Patients on Maintenance for Opioid Addiction – Medscape

<sup>80</sup> Base de données publique de médicaments, RCP de la méthadone : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61610484&typedoc=R#RcpIndicTherap> et <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>

→ Lorsque la prescription respecte les règles de précaution (surveillance clinique, adaptation progressive des posologies, etc...), la co-prescription d'un antalgique opiacé n'est nullement interdite si son usage s'avère nécessaire et souhaitable pour la prise en charge de douleurs sévères.

→ *Cette association est cependant formellement contre-indiquée en cas de TSO par la BHD.*

- **4<sup>ème</sup> idée reçue – Les plaintes douloureuses des patients sont une manipulation pour obtenir davantage d'opiacés.**

→ Il est important de se rappeler qu'une prise en charge insuffisante de la douleur entraîne anxiété, souffrance évitable et risque de rupture du suivi.

→ Cette idée reçue peut conditionner des insuffisances de soins, non acceptables sur un plan éthique.

### Stratégie thérapeutique

Il faut dans un premier temps que le médecin puisse bien comprendre la douleur du patient, et son contexte :

- **Description précise de la douleur** : intensité (EVA), caractéristiques, ancienneté, évolution...
- **Éliminer un syndrome de manque en opiacés** (sous-dosage en méthadone ?).
- **Rechercher une étiologie à traiter** (examen clinique minutieux, et prescrire des examens complémentaires si nécessaire), et ne pas hésiter à solliciter un avis de spécialiste (neurologue, rhumatologue, dentiste...) ou d'un CETD (Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur).
- **Évaluation psychologique du patient** : éléments dépressifs, anxieux, psychotiques...
- **Identifier les co-addictions actives** et/ou un **mésusage** de la méthadone ou d'antalgiques.
- **Rechercher les contre-indications à certains traitements** : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, gastrite...

Ensuite, certains praticiens proposent des « stratégies antalgiques » pour soulager le patient en fonction du type de douleur et de son intensité (exemple : « Douleur et médicaments de substitution aux opiacés, Dr AUTHIER, 2012<sup>81</sup>).

---

<sup>81</sup> Dr AUTHIER, 2012, Douleur et médicaments de substitution aux opiacés :

<http://www.addictauvergne.fr/addictauvergne/wp-content/uploads/2012/11/Douleur-et-MSO.pdf>

## En cas de douleur aiguë :

Stratégie selon le stade	Traitement
<b>EVA ≤ 3 (Douleur légère)</b>	
Stratégie 1	Paracétamol (3-4 g/jour) ou anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>EVA = 4-6 (Douleur modérée)</b>	
Stratégie 1	Paracétamol et/ou anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ± néfopam (60 à 120 mg/j) per os
Stratégie 2	Fractionner la dose de méthadone/buprénorphine (4 prises/jour) ± augmenter la dose totale
Stratégie 3	Fractionner la dose de méthadone/buprénorphine en associant à chaque prise paracétamol (/6 h) ou AINS (/12 h) ou néfopam (/6 h)
<b>EVA ≥ 7 (Douleur sévère)</b>	
Stratégie 1 (méthadone)	Augmenter progressivement et fractionner (/6 h) la dose de méthadone + inter doses de morphine (10 mg) ou fentanyl (100 µg) à libération immédiate sur une courte durée.
Stratégie 2 (buprénorphine)	Arrêter la buprénorphine et initier de la morphine à libération immédiate (/4 h) pour titration, à convertir rapidement en forme à libération prolongée (/12 h)

Figure 24 : Stratégie thérapeutique en cas de douleur aiguë chez un patient sous TSO, proposée par le Dr AUTHIER

## En cas de douleur chronique non neuropathique (durée > 6 mois) :

Stratégie selon le stade	Traitement
<b>EVA ≤ 3 (Douleur légère)</b>	
Stratégie 1	Paracétamol (3-4 g/jour) ou anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>EVA = 4-6 (Douleur modérée)</b>	
Stratégie 1	Paracétamol et/ou anti-inflammatoire non stéroïdien ± néfopam (60 à 120 mg/j) per os
Stratégie 2 (méthadone)	Fractionner la dose de méthadone (4 prises/jour) ± augmenter la dose totale
Stratégie 3	Fractionner la dose de méthadone/buprénorphine en associant paracétamol (/6 h) ou AINS (/12 h) ou néfopam (/6 h)
<b>EVA ≥ 7 (Douleur sévère)</b>	
Stratégie 1 (méthadone)	Augmenter progressivement et fractionner (/6 h) la dose de méthadone + inter doses de morphine (10 mg) à libération immédiate à convertir rapidement en morphine à libération prolongée (/12 h) ou fentanyl patch (/72 h)
Stratégie 2 (buprénorphine)	Arrêter la buprénorphine et initier de la morphine à libération immédiate (titration) à convertir en forme à libération prolongée ou fentanyl patch (/72 h) comme traitement de fond
Stratégie 3	Si tolérance à l'effet analgésique de la morphine, possibilité de rotation des opioïdes avec des formes à libération prolongée (hydromorphone/oxycodone) en s'aidant des facteurs de conversion équianalgésiques.

Figure 25 : Stratégie thérapeutique en cas de douleur chronique non neuropathique chez un patient sous TSO, proposée par le Dr AUTHIER

## A ces stratégies se rajoutent quelques règles complémentaires :

- **Éviter les antalgiques de palier 2 « opioïdes faibles »** (codéine, tramadol, dihydrocodéine), qui ont une faible affinité pour les récepteurs opiacés et donc une faible efficacité chez les patients substitués.
- **Ne pas prescrire d'agonistes partiels** (buprénorphine) **ni d'agonistes/antagonistes** (nalbuphine).

- Il est recommandé **d'utiliser la voie orale**, tout en sachant que la voie parentérale n'est pas contre-indiquée si elle s'avère nécessaire (en post-opératoire ou face à un niveau de douleur trop important).
- **Penser aux co-analgésiques** en cas de douleur chronique : antidépresseurs (amitriptyline, duloxétine), antiépileptiques (gabapentine, prégabaline), corticoïdes, myorelaxants, antispasmodiques.
- **Penser à l'hospitalisation de courte durée** pour équilibrer un traitement, notamment en cas de rotation d'opioïde.
- **L'utilisation d'analgésiques de palier 1** (paracétamol, AINS) est possible, au même titre que les **alternatives non pharmacologiques** : écoute, empathie, neurostimulation transcutanée (TENS), relaxation / sophrologie, kinésithérapie / massage, hypnose, psychothérapie cognitivo-comportementale, acupuncture.
- **Instaurer des consultations plus fréquentes** pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la stratégie mise en œuvre.

Le choix d'une stratégie plutôt qu'une autre doit être **évalué selon chaque situation** : prise en charge lors d'une hospitalisation ou en ambulatoire, quels sont les risques d'abus et de détournement (selon l'histoire de l'utilisateur), les propres références du soignant (« *tout gérer avec la méthadone* » ou « *ne pas toucher à la dose de méthadone et gérer la douleur avec de la morphine* ») ...

Il ne faut pas oublier qu'il y a un **lien très fort entre douleur et addiction** : la douleur peut prédisposer à une addiction, et l'addiction peut prédisposer à des douleurs.

## 7. Risques dentaires et prévention<sup>82</sup>

Les **pathologies dentaires sont fréquentes** chez les **usagers de drogues**, qu'ils soient ou non sous traitement de substitution opiacée.

En considérant la littérature et la composition de la méthadone, il semblerait que la méthadone puisse potentiellement contribuer à **l'altération de la santé bucco-dentaire** pour trois raisons :

- La forte teneur en sucre : risque de **caries**.
- La méthadone est un liquide acide, pouvant provoquer une **érosion** directe de l'émail.
- La méthadone inhibe la sécrétion salivaire (= **xérostomie**), l'une des défenses du corps contre la plaque dentaire.

---

<sup>82</sup> NS NATHWANI & JE GALLAGHER, septembre 2011, Méthadone : risques dentaires et prévention, RVH-Synergie, Flyer n°44 : <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/662-methadone-risques-dentaires-et-prevention.html>

Les patients sous méthadone (ainsi que leurs soignants) doivent donc être attentifs à leur santé bucco-dentaire, et respecter certaines règles d'hygiène :

- Le **rinçage de la bouche** après la prise de méthadone.
- Un **brossage régulier des dents**, de préférence avec un **dentifrice riche en fluor**.
- Un **régime alimentaire équilibré** et limité en aliments industriels et boissons sucrées.
- Des **visites fréquentes** chez le dentiste et une **observance aux soins dentaires**.

Les **gélules de méthadone**, contenant peu de sucre (lactose), représentent une alternative particulièrement intéressante pour les patients dont l'état bucco-dentaire est inquiétant.

## 8. Méthadone et travail<sup>83</sup>

Les objectifs des traitements de substitution aux opiacés sont à la fois médicaux et sociaux. Les **objectifs médicaux** sont de favoriser l'entrée de l'utilisateur de drogue dans un processus de soins, de diminuer la mortalité, de diminuer la prévalence des infections virales... Les **objectifs sociaux** sont de réduire les actes de délinquance de favoriser une vie familiale, de permettre un **accès à une vie professionnelle**. Ces objectifs ne peuvent être atteints sans la participation de tous les acteurs impliqués dans la prise en charge, qu'elle soit médicale, sociale ou psychologique.

Les salariés qui suivent un traitement de substitution aux opiacés **ne doivent en aucun cas faire l'objet de pratiques discriminatoires**, que ce soit au moment de l'embauche ou dans le cadre de leur activité professionnelle. Le médecin du travail, en tant que professionnel de santé, a un rôle majeur à jouer à un moment où la possibilité de réinsertion par le travail peut intervenir. En effet, **l'accès à l'emploi est un facteur majeur de réinsertion et de restauration d'une image positive de soi pour le toxicomane**.

Les connaissances dans un certain nombre de domaines relatifs aux traitements de substitution restent incomplètes, notamment dans le domaine de la vigilance. Cependant, plusieurs **éléments d'aide à la décision** peuvent être proposés au médecin du travail :

- L'évaluation devra toujours se faire au cas par cas.
- Quel que soit le traitement prescrit (buprénorphine ou méthadone), un patient traité depuis plusieurs semaines ou mois, stabilisé, et ne prenant pas d'autres substances ou médicaments psychoactifs devrait pouvoir occuper un poste de travail de sécurité et/ou conduire (en l'absence d'autres pathologies médicales altérant la vigilance).

---

<sup>83</sup> INRS, décembre 2006, Médicaments psychotropes et travail, Traitement de substitution aux opiacés : <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TC%20111>

- L'existence d'un médecin traitant « référent » et d'un pharmacien connu apparaît comme une garantie certaine.
- La dose prescrite, que ce soit pour la méthadone ou pour la BHD, ou le nombre de prises quotidiennes (en cas de prise fractionnée) ne peuvent raisonnablement pas être un argument pour la décision d'affectation ou non d'un salarié à un poste de travail (toujours à la condition que le patient soit suivi régulièrement par un médecin, qu'il ait une officine de dispensation identifiée et qu'il ne prenne pas d'autres substances).
- L'association de médicaments psychotropes et/ou d'alcool ne peut être vérifiée que par le biais du dépistage urinaire associé ou non à l'éthylotest et à une alcoolémie. Ce dépistage ne peut se justifier que dans le cas des postes de sécurité ou si la personne met sa vie ou celle d'autrui en danger.
- L'association de MSO et de médicaments psychotropes et/ou d'alcool est reconnue pour altérer la vigilance. Il est donc préférable de ne pas affecter ces personnes à des postes nécessitant une vigilance accrue, ni à des postes incluant la conduite de véhicules dans l'activité.
- Pour tous les patients, une information sur les risques liés à l'association de substances psychoactives avec un traitement de substitution doit être donnée sous forme orale et/ou sous forme écrite si besoin.
- Dans le cas d'une affection somatique ou psychiatrique associée, celle-ci devra être prise en charge et il en sera tenu compte pour l'affectation à un poste de travail.

Il n'existe à ce jour **aucune étude épidémiologique sérieuse** relative à un possible lien entre :

- Consommation d'opiacés et accidents du travail ;
- Traitement de substitution et accidents du travail ;
- Traitement de substitution et accidents de la route dans le cadre du travail.

Cependant, les entreprises sont concernées par ce traitement des dépendances en raison de son ampleur et des **implications possibles qu'il a en matière de santé, de sécurité au travail, et de prévention des risques professionnels.**

## V. Limites et perspectives

### 1. Décès par surdosage de MSO<sup>84,85</sup>

Le risque principal des MSO est le **décès par surdosage**, risque majoré par la consommation de benzodiazépines ou d'alcool, après une période d'arrêt du traitement, à la sortie de prison, lorsque le MSO est pris en dehors d'un suivi médical et chez les sujets naïfs.

Instaurée en 2002, l'enquête **DRAMES** (Décès en Relation avec l'abus de Médicaments Et de Substances) a pour objectifs de **recueillir les cas de décès** liés à l'usage abusif de substances psychoactives, **d'identifier les substances impliquées** (qu'il s'agisse de médicaments ou de drogues illicites), d'évaluer leur **dangerosité** et d'estimer **l'évolution du nombre de ces décès**.

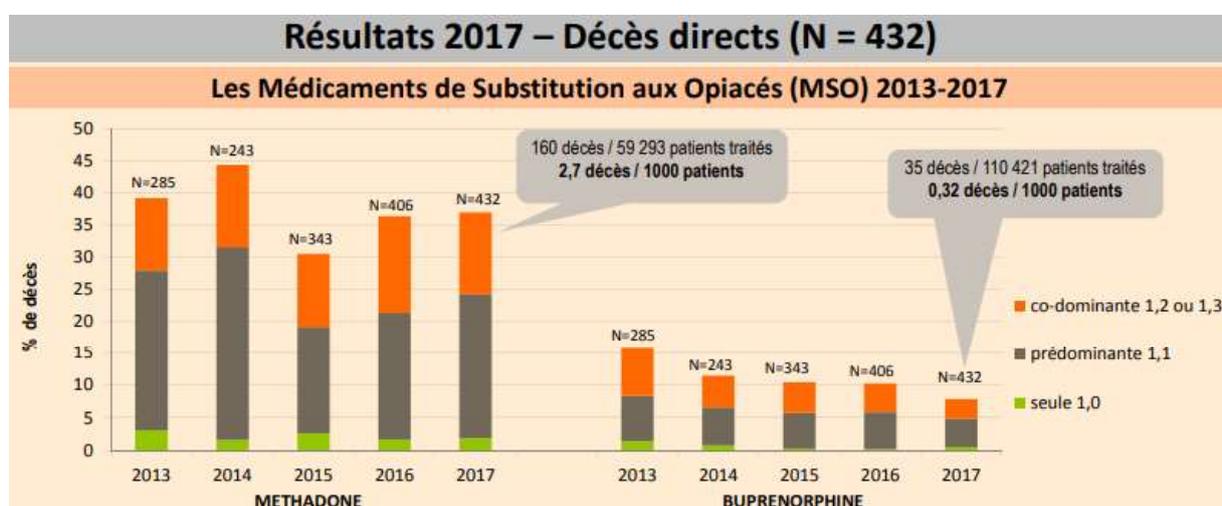


Figure 26 : Décès imputables aux MSO selon l'enquête DRAMES, 2013-2017

Le nombre de décès liés à la méthadone est particulièrement stable, alors qu'on constate une légère diminution du nombre de décès liés à la BHD. **L'incidence des décès est 8 fois plus élevée avec la méthadone qu'avec la BHD.**

<sup>84</sup> ANSM, 2017, Principaux résultats de l'enquête DRAMES :

[https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6d3b20150fdf3c980805abf5a27e2f02.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d3b20150fdf3c980805abf5a27e2f02.pdf)

<sup>85</sup> OFDT, mars 2019, Tableau de bord « Traitement de substitution aux opioïdes » :

<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>

## 2. Le refus de délivrance à l'officine<sup>86</sup>

Encore trop nombreuses sont les officines qui refusent de délivrer les MSO prescrits, ce qui constitue une pratique illégale.

Parmi les arguments évoqués par les pharmaciens pour justifier ces refus de délivrance, sont notamment évoqués la **crainte d'une mise à mal de la réputation de leur entreprise**, des **raisons de sécurité**, un **jugement moral** (refus de « donner de la drogue aux drogués »), ou la **remise en cause du principe même de la substitution**.

Le pharmacien ne peut en aucun cas s'opposer à la dispensation d'un médicament de substitution aux opiacés<sup>87</sup>. En effet, il est bon de rappeler l'article R4235-2 du Code de la Santé Publique (CSP) :

*« Le pharmacien exerce sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine. Il doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la **lutte contre la toxicomanie**, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage. »*

Il ne faut pas non plus oublier que « *le pharmacien doit faire preuve du même dévouement envers toutes les personnes qui ont recours à son art.* » (Article 4235-6 du CSP).

Le pharmacien peut s'opposer à la délivrance d'un médicament uniquement « lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger », selon l'article R.4235-61 du CSP.

En cas de refus non justifié de délivrer un MSO, l'usager est en droit de demander l'identité du pharmacien, puis de porter le cas devant les instances ordinales (Conseil Régional de l'Ordre). Le refus de délivrance injustifié constitue une **infraction pouvant être sanctionnée**.

---

<sup>86</sup> Autosupport des Usagers de Drogues (ASUD), novembre 2018, Non délivrance des TSO : l'Observatoire des droits des usagers tire la sonnette d'alarme : <http://www.asud.org/2018/11/03/traitements-de-substitution-aux-opiaces-lodu-tire-la-sonnette-dalarme/>

<sup>87</sup> Code de la Santé Publique : [https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=C42B1B422DCF33B2169B635A3B617198.tplgfr23s\\_2?idSectionTA=LEGISCTA000006196446&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200224](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=C42B1B422DCF33B2169B635A3B617198.tplgfr23s_2?idSectionTA=LEGISCTA000006196446&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200224)

### 3. Primo-prescription de méthadone en ville<sup>88</sup>

Suite à la proposition d'élargir la primo-prescription de la méthadone en médecine de ville, **l'étude Méthaville** (2012-2014) a été menée afin d'en évaluer la sécurité et la faisabilité. Les résultats ont montré des effets comparables quel que soit le mode d'initiation de la méthadone, et que sa primo-prescription en ville était bien acceptée par les patients et les médecins.

La Direction Générale de la Santé a émis des recommandations suite à cette étude : formation spécifique des médecins généralistes, agrément des médecins (volontaires, formés et conventionnés), collaboration renforcée entre les acteurs (médecins, pharmaciens).

La Commission des Stupéfiants et Psychotropes a donc émis un **avis favorable à la primo-prescription de la méthadone par des médecins libéraux agréés**, avec des conditions d'agrément qui seront définies ultérieurement.

### 4. Une spécialité contre les douleurs en vue

Un arrêté publié au Journal Officiel du 14 novembre 2019 apporte une modification concernant la méthadone en solution buvable.

Les mots « méthadone et ses sels présentés sous forme de solution buvable sont remplacés par les mots « méthadone et ses sels présentés sous forme de sirop lorsqu'ils sont indiqués dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés selon leur autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L.5121-8 du Code de la Santé Publique ».<sup>89</sup>

Selon Yolande Gauthier<sup>90</sup>, journaliste pour Le Moniteur des Pharmacies, cette précision prépare sans doute le terrain pour la commercialisation de **Zoryon**<sup>®</sup>, méthadone indiquée dans le traitement de fond de **douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère** chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs. Disponible sous forme gélule et sirop, ce médicament a reçu le 18 septembre dernier un avis favorable de la Haute Autorité de Santé pour sa prise en charge.<sup>91</sup>

---

<sup>88</sup> ANSM, juin 2018, Quelles sont les évolutions attendues dans la prise en charge médicamenteuse des troubles liés à l'usage des opioïdes :

[https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/013b152fetc4971ab4e436b60ca307b8.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/013b152fetc4971ab4e436b60ca307b8.pdf)

<sup>89</sup> Legifrance, novembre 2019, Article 1, texte n°9, JORF n°0264 du 14 novembre 2019 :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichJO.do?idJO=JORFCONT000039373107>

<sup>90</sup> Yolande GAUTHIER, 14 novembre 2019, Méthadone en sirop : une spécialité contre les douleurs en vue, Le Moniteur des Pharmacies : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/191114-methadone-en-sirop-une-specialite-contre-les-douleurs-en-vue.html>

<sup>91</sup> HAS, 18 septembre 2019, Avis de la Commission de la Transparence : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17786\\_ZORYON\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT17786.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17786_ZORYON_PIC_INS_Avis2_CT17786.pdf)

# CONCLUSION

Commercialisée depuis 1995, la méthadone s'est peu à peu développée pour occuper aujourd'hui une place importante dans les traitements de substitution aux opioïdes (derrière la buprénorphine haut dosage).

C'est une molécule qui est désormais bien connue par la communauté scientifique (grâce à de très nombreuses publications, et un recul suffisant), mais qui suscite encore de **nombreuses craintes** chez certains professionnels de santé qui refusent de la prescrire (risque important de décès par surdosage en cas de mauvaise gestion du traitement).

En 2017, on estime qu'il y a environ 68 500 patients sous traitement de substitution par la méthadone, avec une prédominance de la forme gélule. C'est autant de patients qui se rendent régulièrement dans leur officine avec des questions, des angoisses, des effets secondaires liés à leur traitement...

Le pharmacien, avec ses **nombreuses compétences** et ses **atouts** (proximité, fidélité, accessibilité, confiance, connaissances scientifiques...), a un rôle primordial à jouer dans le déroulement d'un traitement de substitution aux opioïdes.

C'est un professionnel de santé qui est **disponible**, tous les jours et bien souvent à toute heure, et surtout sans rendez-vous. L'officine est un lieu dans lequel on vient chercher des réponses à nos questions, des solutions à nos « problèmes », mais permet aussi parfois le premier contact avec une équipe de santé, qui peut orienter vers une structure adaptée pour la prise en charge des toxicomanes.

Dans la perspective des objectifs généraux des TSO et à partir de ses compétences spécifiques, l'objectif principal pour le pharmacien d'officine est de veiller à la qualité de la dispensation pour :

- **Favoriser le bon usage du médicament** et ainsi garantir la qualité de la thérapeutique, la **sécurité du patient et de son entourage**, et **lutter** (par l'information du patient et l'éducation thérapeutique) contre les **mésusages** et le **trafic**.
- Participer à l'inscription ou au maintien du patient dans un **processus thérapeutique** et à la **pérennité de la prise en charge** par l'instauration d'un lien de confiance, d'un accueil et d'une écoute de qualité.

Il incombe maintenant aux pharmaciens de continuer à se former continuellement dans le domaine de l'addictologie, domaine dans lequel ils ont une place importante et légitime, et domaine en perpétuelle évolution.

## Annexe 1 - Ordonnance sécurisée <sup>92,93</sup>

L'utilisation des ordonnances sécurisées est obligatoire pour toute prescription ou commande à usage professionnel de médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants, en application de l'article R. 5132-5 du Code de la Santé Publique (ces dispositions s'appliquent aux médicaments à usage humain et aux médicaments destinés à un usage vétérinaire).

En revanche, l'utilisation des ordonnances sécurisées n'est pas limitée aux médicaments stupéfiants : les prescripteurs qui le souhaitent peuvent utiliser des ordonnances sécurisées pour les autres prescriptions et commandes à usage professionnel de médicaments (médicaments inscrits sur les listes I ou II de substances vénéneuses, ou médicaments non soumis à prescription médicale obligatoire).

Les ordonnances sécurisées répondent à des spécifications techniques précises fixées par arrêté :

- Elles sont réalisées sur du papier filigrané blanc naturel sans azurant optique, à un format libre.
- L'identification du prescripteur (en bleu, d'une teinte et d'une intensité donnée) est pré-imprimée.
- Le numéro d'identification du lot est inscrit.
- Un carré en micro-lettres où doit être indiqué le nombre de médicaments prescrits est pré-imprimé.



<sup>92</sup> Ministère des Solidarités et de la Santé : <https://solidarites-sante.gouv.fr/>

<sup>93</sup> Conseil départemental de la ville de Paris de l'Ordre des médecins : <https://conseil75.ordre.medecin.fr/content/ordonnances-securisees>

Seuls les éditeurs agréés par l'AFNOR (Association française de normalisation) peuvent fabriquer des ordonnances sécurisées.

L'ordonnance doit également comporter un duplicata pour les médicaments pris en charge par l'Assurance Maladie. Le prescripteur peut rédiger l'ordonnance manuellement ou par micro-ordinateur.

1  
Docteur DUPONT François Charles  
Médecine générale  
RPPS 10025215330  
5 rue des Océans 75000 Paris FRANCE  
☎ +33 1 44 49 43 49  
✉ françois.dupont@gmail.com

2 04 janvier 2015

3 Mademoiselle Durand Léa Sophie  
Femme  
26/02/1990  
1m69 65 kg

4 Spécialité stupéfiant  
Une gélule de soixante milligrammes matin et soir pendant 28 jours

5 Dupont

6 0012345

7

**1 Informations prescripteur**

Noms et prénoms du prescripteur  
Qualité, titre ou spécialité le cas échéant  
N° d'identification (Adeli ou RPPS)  
Adresse professionnelle précisant la mention « France »  
Coordonnées téléphoniques précédées de « +33 »  
Adresse électronique  
Nom de l'établissement ou du service de santé et n° FINESS le cas échéant

**2 Date de rédaction de l'ordonnance**

**3 Informations patient**

Nom, prénoms, sexe, date de naissance du malade  
Taille et poids si nécessaire

**4 Informations prescription**

Dénomination du médicament et dénomination commune  
En toutes lettres : - Nombre d'unités thérapeutiques de prise  
- Nombre de prises  
- Dosage  
Durée du traitement ou nombre d'unités de conditionnement

**5 Signature du prescripteur** immédiatement sous la dernière ligne de la prescription

**6 Numéro d'identification du lot d'ordonnances sécurisées**

**7 Nombre de spécialités prescrites**

## Annexe 2 - Procédure de destruction des médicaments stupéfiants



### Procédure de traitement et d'élimination de produits stupéfiants

(Article R5132-36 du Code de la Santé Publique)

#### Pharmacien Commanditaire

Un mois et demi avant la date prévue de la destruction, le Pharmacien choisit un confrère inscrit à l'Ordre sur le Tableau Régional et le propose au Président de son Conseil Régional par mail : [crop-nouvelleaquitaine@ordre.pharmacien.fr](mailto:crop-nouvelleaquitaine@ordre.pharmacien.fr)

Le Président du Conseil Régional désigne le Pharmacien témoin choisi, après avoir vérifié sa capacité à remplir sa mission en l'absence de toute situation de réciprocité et de conflit d'intérêt.

Il adresse cette désignation au Pharmacien commanditaire

Le Pharmacien commanditaire, télécharge un PV vierge de destruction sur le site [Meddispar](#), ou sur le site de l'[ARS](#) :

Un mois au moins avant l'opération, il informe par écrit (ou par mail), le Pharmacien inspecteur régional en indiquant la date prévue, les noms, quantités et toutes précisions sur les formes et conditionnements des produits à détruire : [marie-pierre.sanchez-largeois@ars.sante.fr](mailto:marie-pierre.sanchez-largeois@ars.sante.fr)

Le Pharmacien témoin assure une « prestation de service » à titre gratuit sous la responsabilité du confrère commanditaire (c'est l'assurance professionnelle de celui-ci qui couvre l'opération. Les frais de déplacement peuvent être réglés par ce dernier)

Le Pharmacien commanditaire, après destruction des produits dénaturés adresse au pharmacien inspecteur régional de santé publique une copie du document attestant cette destruction.

#### PV de destruction

- 1 – A co-signer par le pharmacien commanditaire et le témoin
- 2 – Joindre le pv au registre comptable des stupéfiants
- 3 – Copie au Pharmacien Inspecteur (par Mail)

#### Procédure de dénaturation

Consiste à rendre les produits concernés définitivement inutilisables : piler les comprimés, dissoudre les gélules, transvaser le tout dans un récipient plastique jetable et mélanger avec du plâtre à prise rapide..

Masse ainsi obtenue : < 5 Kg → carton à détruire  
> 5 Kg → centre de dénaturation

**Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de**  
**ATTENTION** établir en double exemplaire : envoyer un exemplaire au pharmacien inspecteur de santé publique ou à l'inspecteur de l'ARS ayant qualité de pharmacien  
 et conserver l'autre pendant 10 ans  
 (à scanner en pdf si enregistrement informatique.)

**PV DE DESTRUCTION DES SUBSTANCES, PREPARATIONS OU MEDICAMENTS CLASSES COMME  
 STUPEFIANTS PERIMES OU RETOURS (barrer la mention inutile)**

Date d'information du Pharmacien Inspecteur de santé publique ou à l'Inspecteur de l'ARS ayant qualité de pharmacien :

NOMS et prénoms du ou des pharmaciens titulaires : NOM ET ADRESSE DE L'OFFICINE (Timbre de l'officine)

Cocher la case correspondante

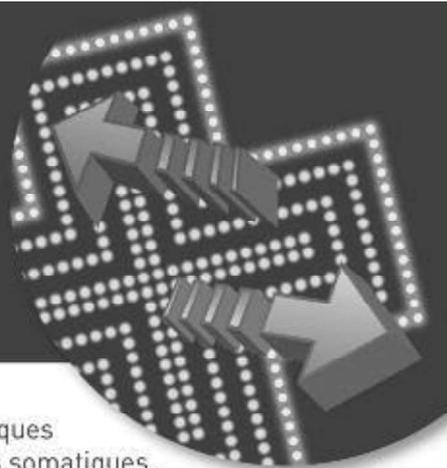
Produit du stock	Produit retourné (Hors comptabilité stup)	Désignation du produit (nom et forme) et conditionnement	Quantité en unité ou en poids	Numéro de Lot	Date de péremption

**Utiliser une ligne par lot et/ou date de péremption différente**

Fait à \_\_\_\_\_  
 Le \_\_\_\_\_  
 Circuit destruction : \_\_\_\_\_  
 Signatures précédées des noms, prénoms et numéros RPPS :  
 \_\_\_\_\_ Pharmacien titulaire      \_\_\_\_\_ Pharmacien témoin

Nom : \_\_\_\_\_  
 Prénom : \_\_\_\_\_

# CHARTRE de la RÉDUCTION DES RISQUES EN PHARMACIE D'OFFICINE dans le cadre d'un programme d'échange de seringues



Les signataires s'inscrivent dans une démarche de santé publique et reconnaissent que la réduction des risques a fait la preuve de son efficacité pour réduire les dommages somatiques, psychologiques et sociaux liés aux usages de produits psychoactifs, notamment en ce qui concerne la prévention des transmissions virales.

Ils s'engagent donc :

- 1 à **PERMETTRE** aux usagers de drogues l'accès gratuit au matériel stérile d'injection et aux matériels de réduction des risques liés aux autres modes de consommation selon les conditions fixées par le programme dans lequel ils s'inscrivent ;
  - 2 à **FAIRE CONNAÎTRE** l'existence du programme d'échange de seringues en pharmacie auquel ils participent auprès des usagers de drogues qui fréquentent leurs officines et leurs structures ;
  - 3 à **GARANTIR** la confidentialité, si nécessaire l'anonymat, des usagers de drogues qui le souhaitent ;
  - 4 à **ORIENTER, RENSEIGNER et INFORMER** les usagers de drogues : de manière individualisée en répondant aux demandes exprimées ou en les devançant s'ils jugent que la situation le justifie et/ou de manière collective en relayant et diffusant les messages de réduction des risques, les conseils et les guides élaborés à leur destination par les associations et les institutions ;
  - 5 à **PROMOUVOIR** le recours régulier et fréquent des usagers de drogues au dépistage des infections virales au VHC, au VHB et au VIH et, dans le cas du VHB, à **INCITER** à la vaccination ;
- et aussi,*
- 6 à **RESPONSABILISER** les usagers de drogues en leur donnant les moyens de s'appropriier les outils et les méthodes permettant de réduire les risques pour eux et pour leur entourage, en expliquant notamment les principales règles à suivre pour la récupération du matériel d'injection et en valorisant leurs compétences et les bonnes pratiques qu'ils mettent déjà en œuvre ;
  - 7 à **RESPECTER** les usagers de drogues en se gardant de tout jugement et de toute discrimination, en reconnaissant leur autonomie, **tout en conservant leur libre arbitre pour évaluer les demandes des usagers et intervenir au mieux dans le respect de leurs éthiques professionnelles et des réglementations relatives à leurs professions respectives** ;
  - 8 à **COMBATTRE** les préjugés qui circulent sur les personnes qui consomment des produits psychoactifs licites ou illicites en rappelant que les produits ne sont pas l'unique cause de l'addiction, et que les individus ne doivent pas être réduits à leurs consommations et à leurs pratiques ;
  - 9 à **ASSURER** la bonne gestion des matériels d'injection stérile, en respectant les règles de qualité, d'approvisionnement, de stockage et de récupération qui ont été fixées par le programme et les textes réglementaires, en signalant tout dysfonctionnement, en faisant évoluer si nécessaire les procédures ;
  - 10 à **PARTICIPER** à l'amélioration collective du programme afin que celui-ci s'adapte aux nouvelles réalités et offre une prestation de qualité en collaborant aux évaluations internes et externes, en proposant des pistes d'amélioration, en se formant et en veillant à la formation de leurs équipes.

RESPONSABLE DE L'OFFICINE

RESPONSABLE DE LA STRUCTURE MÉDICO-SOCIALE

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Liste des abréviations

<b>AAD</b>	Antiviraux d'Action Directe
<b>ALD</b>	Affection de Longue Durée
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>AP-HP</b>	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>BHD</b>	Buprénorphine Haut Dosage
<b>CAARUD</b>	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
<b>CMU-C</b>	Couverture Maladie Universelle Complémentaire
<b>CRPV</b>	Centre Régional de PharmacoVigilance
<b>CSAPA</b>	Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
<b>CSP</b>	Code de la Santé Publique
<b>DASRI</b>	Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>IM</b>	Intramusculaire
<b>IV</b>	Intraveineuse
<b>MSO</b>	Médicament de Substitution aux Opiacés/Opioides
<b>OFDT</b>	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
<b>PESP</b>	Programme d'Echange de Seringue en Pharmacie
<b>PIH</b>	Prescription Initiale Hospitalière
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>SCMR</b>	Salle de Consommation à Moindre Risque
<b>TSO</b>	Traitement de Substitution aux Opiacés/Opioides
<b>VHB</b>	Virus de l'Hépatite B
<b>VHC</b>	Virus de l'Hépatite C
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine

# Table des illustrations

Figure 1 : Méthadone sous forme sirop .....	12
Figure 2 : Méthadone sous forme gélule.....	12
Figure 3 : Tableau récapitulatif sur la législation encadrant la méthadone sous forme sirop et sous forme gélule .....	18
Figure 4 : Graphique de la concentration en méthadone dans le sang au cours de la journée, après une seule prise quotidienne.....	20
Figure 5 : Graphique de la concentration en héroïne dans le sang en fonction des multiples prises au cours de la journée .....	20
Figure 6 : Profil pharmacocinétique de la méthadone .....	21
Figure 7 : Illustration graphique du phénomène de steady-state après administration quotidienne d'une posologie fixe de méthadone .....	22
Figure 8 : Résumé succinct des propriétés pharmacologiques de la méthadone.....	22
Figure 9 : Recherche de la meilleure balance bénéfices-risques possible.....	23
Figure 10 : Protocole d'instauration d'un traitement par la méthadone .....	28
Figure 11 : Illustration graphique d'un patient métaboliseur rapide et intérêt d'une prise bi-quotidienne.....	29
Figure 12 : Exemple de prise en charge de la dépendance aux opiacés (Source : Le Moniteur des Pharmacies n°3192, 30 septembre 2017).....	44
Figure 13 : Evolution de la répartition des bénéficiaires selon la forme galénique de méthadone remboursée en ville dans l'année de 2011 à 2017 en pourcentage (Source : données issues de l'EGBS, CNAM, extraction OFDT) .....	48
Figure 14 : Consommation de BHD et de méthadone de 1995 à 2017 (dose journalière / 10 000 habitants âgés de 20 à 49 ans / j) ; (Source : données de vente Siamois, laboratoire Bouchara-Recordati, Medic'AM, Insee, estimation OFDT) .....	49
Figure 15 : Evolution de la répartition entre BHD et méthadone (%) des TSO prescrits en prison .....	49
Figure 16 : Maintien en traitement des patients remboursés pour la première fois entre 2011 et 2016 (Source : données issues de l'EGBS, CNAM, extraction OFDT) .....	50
Figure 17 : Remboursement de médicaments analgésiques et psychotropes parmi l'ensemble des sujets bénéficiant de MSO délivrés en ville entre 2011 et 2017 (Source : données issues de l'EGBS, CNAM, extraction OFDT) .....	50
Figure 18 : Remboursements de médicaments anti-infectieux et de sulfate de morphine parmi l'ensemble des sujets bénéficiant de MSO délivrés en ville entre 2011 et 2017 (Source : données issues de l'EGBS, CNAM, extraction OFDT) .....	51
Figure 19 : Pourcentage de bénéficiaires hospitalisés selon le MSO prescrit et de femmes ayant accouché de 2011 à 2016 (Source : données issues de l'EGBS, CNAM, extraction OFDT).....	52
Figure 20 : Evolution du pourcentage de décès par surdose selon la substance opioïde impliquée parmi l'ensemble des décès directement provoqués par un abus de médicaments ou de substances psychoactives (Source : DRAMES - CEIP-A de Grenoble - ANSM) .....	52
Figure 21 : Contenu d'une trousse de prévention.....	55
Figure 22 : Contenu du kit Strawbag®.....	55
Figure 23 : Illustration du profil pharmacocinétique de la méthadone en cas de prise concomitante d'alcool....	67
Figure 24 : Stratégie thérapeutique en cas de douleur aiguë chez un patient sous TSO, proposée par le Dr AUTHIER.....	77
Figure 25 : Stratégie thérapeutique en cas de douleur chronique non neuropathique chez un patient sous TSO, proposée par le Dr AUTHIER.....	77
Figure 26 : Décès imputables aux MSO selon l'enquête DRAMES, 2013-2017.....	81

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AFSSAPS (recommandations), juin 2010 :

[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0f8ed3dd2a116934a6fe38cf56367eb8.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0f8ed3dd2a116934a6fe38cf56367eb8.pdf)

AFSSAPS, juin 2010, Recommandations de bonnes pratiques :

[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5a95c32110305ef7b385d03e8bec3708.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5a95c32110305ef7b385d03e8bec3708.pdf)

AFSSAPS, octobre 2011, Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage :

[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b275587447c30549b123fe6c29f4c76b.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b275587447c30549b123fe6c29f4c76b.pdf)

AFSSAPS & ANAES, juin 2004, Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés :

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/opiacés\\_recos.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/opiacés_recos.pdf)

ANSM, 2017, Principaux résultats de l'enquête DRAMES :

[https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6d3b20150fdf3c980805abf5a27e2f02.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d3b20150fdf3c980805abf5a27e2f02.pdf)

ANSM, mai 2017, Transport personnel de médicaments stupéfiants détenus dans le cadre d'un traitement médical :

[https://ansm.sante.fr/content/download/16038/187169/version/11/file/Pharmacodependance\\_Transport-Personnel-Medicaments-Stupefiants\\_23-05-2017.pdf](https://ansm.sante.fr/content/download/16038/187169/version/11/file/Pharmacodependance_Transport-Personnel-Medicaments-Stupefiants_23-05-2017.pdf)

ANSM, juin 2018, Quelles sont les évolutions attendues dans la prise en charge médicamenteuse des troubles liés à l'usage des opioïdes :

[https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/013b152f5c4971ab4e436b60ca307b8.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/013b152f5c4971ab4e436b60ca307b8.pdf)

ANSM, 22 novembre 2019, Répertoire des médicaments génériques :

[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/962f5e3898aeb31638420f2f0eade942.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/962f5e3898aeb31638420f2f0eade942.pdf)

Autosupport des Usagers de Drogues (ASUD), novembre 2018, Non délivrance des TSO : l'Observatoire des droits des usagers tire la sonnette d'alarme : <http://www.asud.org/2018/11/03/traitements-de-substitution-aux-opiacés-lodu-tire-la-sonnette-dalarme/>

Base de données publique de médicaments, RCP de la méthadone : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61610484&typedoc=R#RcpIndicTherap> et <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65738008&typedoc=R>

Base de données publique des médicaments, RCP de la méthadone sirop : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61687452&typedoc=R#RcpPosoAdmin>

BONNET Nicolas & al, novembre 2014, Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine - Edition Respadd :

<https://www.federationaddiction.fr/app/uploads/2014/11/Guide-addictologie.pdf>

Code de la Santé Publique :

[https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?sessionId=C42B1B422DCF33B2169B635A3B617198.tplgfr23s\\_2?idSectionTA=LEGISCTA000006196446&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200224](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?sessionId=C42B1B422DCF33B2169B635A3B617198.tplgfr23s_2?idSectionTA=LEGISCTA000006196446&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200224)

Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W, 2012, Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy – J Pain 13:401–9

Compton P, Charuvastra VC, Ling W, 2001, Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: effect of long-acting maintenance agent – Drug Alcohol Depend 63:139–46

Conseil départemental de la ville de Paris de l'Ordre des médecins :  
<https://conseil75.ordre.medecin.fr/content/ordonnances-sécurisées>

CRIPS Île-de-France & INPES, juillet 2009, Réduire les risques infectieux chez les usagers de drogue par voie intraveineuse : <https://vih.org/20090921/un-guide-sur-la-reduction-des-risques-infectieux-chez-les-udvi/>

DOLE, NYSWANDER and KREEK, 1966, Arch Int Med, p. 304-309

Dole VP, Nyswander MA ; 1965 ; Medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction : a clinical trial with methadone hydrochloride ; 193(8):646-650

DOLE V.P & NYSWANDER, 1982, Pharmacological Treatment of Narcotic Addiction

Dr AUTHIER, 2012, Douleur et médicaments de substitution aux opiacés :  
<http://www.addictauvergne.fr/addictauvergne/wp-content/uploads/2012/11/Douleur-et-MSO.pdf>

Dr CAER Yves et Dr GERBAUD Colette, décembre 2012, Réseau Ville-Hôpital Synergie, Le Flyer n°49 :  
<https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/743-instauration-du-traitement-et-adaptation-de-la-posologie-de-methadone-dans-le-traitement-de-substitution-opiacee.html>

Dr GERBAUD Colette, juin 2002, La pratique des méthadonémies, RVH-Synergie, Flyer n°8 : <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/222-la-pratique-des-methadonemies.html>

Dr POULAIN & Dr AKNINE, 2015, Prise en charge de la douleur pour des patients recevant un MSO :  
<http://www.asud.org/2015/07/13/prise-en-charge-de-la-douleur-pour-des-patients-recevant-un-mso/>

Gaïa-Paris, Accès aux soins, au traitement de substitution et suivi médical : <https://gaia-paris.fr/acces-au-soin-au-traitement-de-substitution-et-suivi-medical/>

Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R, 1998, Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care – JAMA 280:147–51

HAS, 18 septembre 2019, Avis de la Commission de la Transparence : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17786\\_ZORYON\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT17786.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17786_ZORYON_PIC_INS_Avis2_CT17786.pdf)

HAS, 2004, Conférence de consensus : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO\\_court.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf)

HAS, 8 février 2017, Avis de la Commission de la Transparence : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15536\\_METHADONE-CHLORHYDRATE\\_DE\\_METHADONE\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15536&15456.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15536_METHADONE-CHLORHYDRATE_DE_METHADONE_PIS_RI_Avis2_CT15536&15456.pdf)

HAS, juin 2004, Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place de traitements de substitution : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO\\_court.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf)

HAS, octobre 2014, Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes de l'OMS, 10<sup>ème</sup> révision : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/annexe\\_criteres\\_cim-10\\_abus\\_dependance.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/annexe_criteres_cim-10_abus_dependance.pdf)

INRS, décembre 2006, Médicaments psychotropes et travail, Traitement de substitution aux opiacés :  
<http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TC%20111>

Jamison RN, Kauffman J, Katz NP, 2000, Characteristics of methadone maintenance patients with chronic pain – J Pain Symptom Manage 19:53–62

Laura S. LEHMAN, February 06 2015, Acute Pain in Patients on Maintenance for Opioid Addiction – Medscape

Le CRAT : <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=methadone>

Legifrance, novembre 2019, Article 1, texte n°9, JORF n°0264 du 14 novembre 2019 : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichJO.do?idJO=JORFCONT000039373107>

Le Moniteur des Pharmacies, 19 avril 2008, Tout pour éviter le mésusage des gélules de méthadone, revue n°2726 : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2726/tout-pour-eviter-le-mesusage-des-gelules-de-methadone.html>

Le Moniteur des pharmacies, 30 septembre 2017, La dépendance aux opiacés, cahier formation n°3192 : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3192/la-dependance-aux-opiaces.html>

Le Moniteur des pharmacies, 30 septembre 2017, La dépendance aux opiacés, revue n°3192

Meddispar : <http://www.meddispar.fr/>

MILDECA, 13 novembre 2018, Salles de consommation à moindre risque : <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/ce-qu-il-faut-savoir-sur/salle-de-consommation-moindre-risque>

Ministère des Solidarités et de la Santé : <https://solidarites-sante.gouv.fr/>

Ministère des Solidarités et de la Santé, 21 février 2018, La déclaration des effets indésirables : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>

NS NATHWANI & JE GALLAGHER, septembre 2011, Méthadone : risques dentaires et prévention, RVH-Synergie, Flyer n°44 : <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/662-methadone-risques-dentaires-et-prevention.html>

OFDT, juin 2003, Synthèse des informations disponibles sur la substitution aux opiacés : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxofj6.pdf>

OFDT, mars 2019, Tableau de bord « Traitement de substitution aux opioïdes » : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>

Ordre des Pharmaciens, Démographie pharmaceutique au 1<sup>er</sup> janvier 2019 : <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/458869/2117176/version/2/file/CP-demographie-pharmaceutique-2019.pdf>

Peter L. TENORE, spring 2003, Clinical Concepts – Guidance on Optimal Methadone Dosing, Division of Substance Abuse, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY. A.T.F. Volume XII-2

Pr Christophe LANÇON, Dr Xavier AKNINE, Dr Dominique LINÉ et Dr Marc SHINDERMAN, 16 février 2004, Posologie adéquate de méthadone

Pr Claude LEJEUNE & al., juin/juillet 2003, Pharmacodépendances aux opiacés, grossesse et parentalité, RVH-Synergie : <https://www.rvh-synergie.org/documents/FLYERGROSSESSE.pdf>

Royal College of General Practitioners, 1st edition 2011, Guidance for the use of substitute prescribing in the treatment of opioid dependence in primary care : [https://www.drugsandalcohol.ie/14758/1/RCGP\\_substitute\\_prescribing\\_guidelines.pdf](https://www.drugsandalcohol.ie/14758/1/RCGP_substitute_prescribing_guidelines.pdf)

RVH-Synergie, juin 2013, La découverte de la méthadone par les nazis ! : [https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/histoire\\_de\\_%20la\\_%20methadone\\_flyer\\_51.pdf](https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/histoire_de_%20la_%20methadone_flyer_51.pdf)

Solidarités Usagers Psy, Se soigner « Structures médicales et médico-sociales » : <https://www.solidarites-usagerspsy.fr/se-soigner/structures-medicales-et-medico-sociales/csapa-et-caarud-pour-les-problemes-addictifs/>

The College of Physicians & Surgeons of Ontario, 4th Edition February 2011, Methadone Maintenance Treatment : <file:///C:/Users/jorda/Downloads/CPSOMMTGuidelines4thEditionFeb2011.pdf>

Trafton, Minkel & Humphreys, February 7 2006, Determining Effective Methadone Doses for Individual Opioid-Dependent Patients : <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?type=printable&id=10.1371/journal.pmed.0030080>

Yolande GAUTHIER, 14 novembre 2019, Méthadone en sirop : une spécialité contre les douleurs en vue, Le Moniteur des Pharmacies : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/191114-methadone-en-sirop-une-specialite-contre-les-douleurs-en-vue.html>

## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :



**Université de Poitiers**



**Faculté de Médecine et Pharmacie**

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Année Universitaire 2019 – 2020**

**NOM** : CADILLON

**PRENOM** : Jordan

**Titre** : Prise en charge des patients sous méthadone à l'officine

**Mots-clés** : méthadone, traitement de substitution aux opiacés, pharmacien, officine, conseil officinal, politique de réduction des risques, dépendance, toxicomane

---

**Résumé** :

L'addiction aux opioïdes est un problème majeur de santé publique en France. La méthadone (commercialisée depuis 1995) occupe une place importante dans le traitement de ces addictions, mais elle suscite encore quelques craintes chez certains professionnels de santé. Le pharmacien d'officine a un rôle prépondérant dans la prise en charge de ces patients, en étant régulièrement au contact direct du patient, en veillant au respect du cadre légal entourant la méthadone, en étant en relation constante avec les médecins généralistes et les structures spécialisées dans la prise en charge des addictions, en participant à la réduction des risques, et en mettant ses connaissances scientifiques au service du patient pour répondre à ses nombreuses interrogations, angoisses, « problèmes » de santé...

**Membres du Jury** :

- **Président du Jury** : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur de Toxicologie
- **Directrice de thèse** : Madame HUSSAIN Didja, Maître de conférences en Pharmacie galénique (HDR)
- **Co-directeur de thèse** : Monsieur RICHARD Denis, Pharmacien, Chef de service de la pharmacie centrale du Centre Hospitalier Henri Laborit à Poitiers