



## Trouble de l'usage des opiacés et opioïdes : quelles stratégies thérapeutiques en 2018 ?

M. Dematteis<sup>\*\*\*</sup>, L. Pennel<sup>\*,\*\*</sup>

Ces dernières années ont été marquées par de nombreuses évolutions dans la connaissance et le traitement des addictions (critères diagnostiques, cibles thérapeutiques, etc.). Concernant le trouble de l'usage des morphiniques (opiacés et opioïdes), le contexte qui avait motivé les traitements de substitution a lui aussi évolué, tout comme les populations concernées, les produits (antalgiques) et les usages. L'offre de soins (dispositifs, stratégies thérapeutiques et médicaments) s'est progressivement étoffée. Pour tenir compte de ces évolutions qui ne sont pas propres à la France, plusieurs pays ont récemment édité des recommandations. En Europe, il existe une hétérogénéité des approches liée notamment aux différences de régulation des traitements et d'accès aux soins (1, 2). Les dernières recommandations françaises datent de 2004 (3). Plus de 20 ans après leur mise sur le marché, les agonistes opioïdiques à longue durée d'action (buprénorphine, méthadone) restent méconnus (4, 5) avec une connotation stigmatisante au sein des soignants et du grand public (6, 7). Or, intégrés aux soins psychologiques et sociaux, ils ont démontré leur efficacité en réduisant l'usage des morphiniques problématiques contribuant ainsi à diminuer la mortalité par overdose, les infections par virus VIH et VHC, la criminalité, et à restaurer l'autonomie et l'intégration des sujets dans la société, avec une meilleure qualité de vie (8, 9). Afin d'aider les cliniciens dans leur pratique, avec un objectif d'harmonisa-

tion et de synthèse des connaissances récentes, un groupe d'experts européens a proposé des recommandations sur les traitements par agonistes opioïdiques dans le trouble de l'usage des morphiniques (10). Ils se sont appuyés sur les recommandations internationales existantes et, à défaut, sur la littérature et leur expérience clinique afin de proposer un document synthétique qui aborde différentes situations.

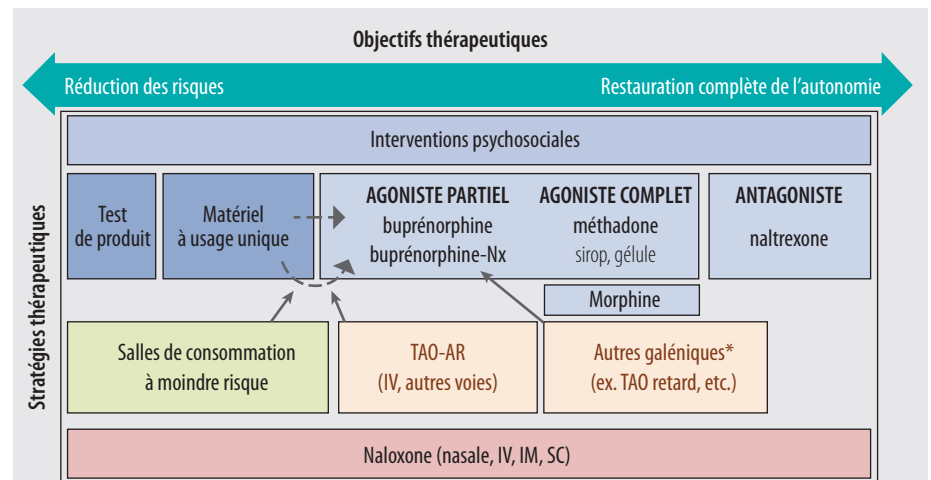
### QUELS OBJECTIFS, STRATÉGIES ET PERSPECTIVES ?

De manière générale, l'approche de type réduction des risques et des dommages couvre un large spectre d'objectifs et de stratégies théra-

peutiques (11). Les objectifs vont de la simple réduction des risques jusqu'à la restauration des capacités adaptatives, de l'autonomie fonctionnelle et de la qualité de vie du patient, selon ses critères, priorités et besoins (figure 1). Ils peuvent être extrêmement hétérogènes selon les individus concernés, leurs contexte et mode de vie. Face à ces objectifs, les stratégies vont de la réduction de la dangerosité pharmacotoxicologique et infectieuse des consommations (test de produit, matériel à usage unique, salles de consommation à moindre risque) à la réduction de la dangerosité pharmacotoxicologique et infectieuse des consommations (test de produit, matériel à usage unique, salles de consommation à moindre risque, TAO-AR) et à la restauration des capacités adaptatives, de l'autonomie fonctionnelle et de la qualité de vie du patient, selon ses critères, priorités et besoins (figure 1). Ils peuvent être extrêmement hétérogènes selon les individus concernés, leurs contexte et mode de vie. Face à ces objectifs, les stratégies vont de la réduction de la dangerosité pharmacotoxicologique et infectieuse des consommations (test de produit, matériel à usage unique, salles de consommation à moindre risque) à la réduction de la dangerosité pharmacotoxicologique et infectieuse des consommations (test de produit, matériel à usage unique, salles de consommation à moindre risque, TAO-AR) et à la restauration des capacités adaptatives, de l'autonomie fonctionnelle et de la qualité de vie du patient, selon ses critères, priorités et besoins (figure 1).

### À RETENIR POUR LA PRATIQUE

Le traitement médicamenteux du trouble de l'usage des morphiniques repose sur les agonistes opioïdiques à longue durée. Ils réduisent les décès par intoxication et les infections. Ils permettent de restaurer l'autonomie des sujets et leur qualité de vie. L'efficacité dépend de la personnalisation du traitement (dose, durée), intégrée aux autres soins, en ciblant le craving, les différentes conduites addictives et les comorbidités psychiatriques. Les difficultés d'accès au traitement et sa stigmatisation restent cependant d'actualité.



**Abbreviations.** IM : intramusculaire. IV : intraveineux. Nx : naloxone. SC : sous-cutané.

TAO : traitement par agoniste opioïdique (4, 5) ; en France, deux opioïdes à longue durée d'action sont disponibles : buprénorphine ( $\pm$  naloxone) par voie sublinguale et méthadone par voie orale. TAO-AR : traitement par agoniste opioïdique à action rapide proposé dans certains pays ou étudié (ex. héroïne médicalisée par voie intraveineuse, autres agonistes et autres voies d'administration possibles, par exemple nasale) [11].

\* Développement de différentes galéniques dont les TAO retard (ex. agoniste à très longue durée d'action pendant plusieurs semaines après une administration sous-cutanée).

**Figure 1.** Objectifs et stratégies thérapeutiques dans le trouble de l'usage des morphiniques.

Sur un continuum d'objectifs thérapeutiques qui va de la simple réduction des risques jusqu'à une restauration complète des capacités adaptatives du sujet, différentes stratégies thérapeutiques peuvent être proposées. Elles associent une prise en charge psychosociale et des mesures ponctuelles de sauvetage (ex. naloxone). Elles visent le rétablissement selon une dimension subjective, c'est à dire un processus de changement à travers lequel les individus améliorent leur santé et leur bien-être, et retrouvent une autonomie fonctionnelle pour diriger leur vie et s'y épanouir pleinement (12, 13).

\* CHU Grenoble-Alpes, service d'addictologie, Grenoble.

\*\* Université Grenoble-Alpes, UFR de médecine, Grenoble.



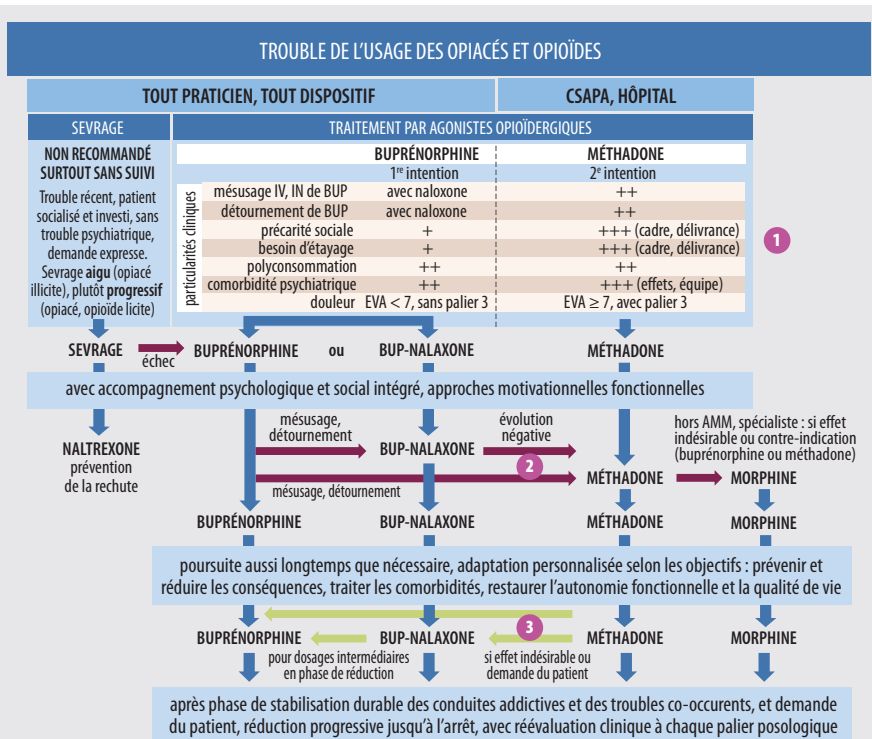
relles (salle de consommation à moindre risque, TAO intraveineux). Toute cette palette de stratégies doit être centrée sur le patient et proposée de manière graduelle et pragmatique, associée aux soins psychosociaux, avec des éléments d'évaluation et des objectifs fonctionnels, dans un projet thérapeutique planifié, intégratif et évolutif.

Face à une maladie chronique, la facilité d'accès au traitement et son confort au quotidien sont essentiels (2). Les TAO ont fait, et font encore, l'objet d'évolutions galéniques pour réduire les mésusages et détournements (buprénorphine-naloxone, méthadone gélule incluant un gélifiant) et/ou pour améliorer l'adhésion et l'observance thérapeutique (différents comprimés et dosages, film sublingual, TAO retard, etc.) [14-16]. On rappelle l'importance de bien respecter la prise sublinguale de la buprénorphine car elle conditionne son efficacité thérapeutique (17).

## CONDUITE DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Quel que soit le morphinique consommé (illicite, médicamenteux), le sevrage aigu n'est plus recommandé en raison du risque très élevé de rechute (>95 %) et d'overdose potentiellement fatale par perte rapide de l'accoutumance (figure 2). Comme pour toutes les autres stratégies, le sevrage n'est qu'un outil thérapeutique qui ne peut résumer à lui seul le traitement (13, 20). Le maintien de l'abstinence par naltrexone est peu utilisé en France. Le sevrage progressif peut être proposé dans les troubles de l'usage associés aux antalgiques (10, 21). Si la naloxone injectable ou intranasale est le traitement des overdoses aux morphiniques (22), les TAO, notamment la buprénorphine, permettent de les prévenir (23, 24).

Concernant les TAO, comme pour tout autre traitement, le choix de la molécule relève d'une balance bénéfice-risque. À efficacité globale équivalente et compte tenu de son profil de sécurité, la buprénorphine (± naloxone) permet de répondre à la plupart des situations cliniques. En cas d'inefficacité, le passage vers la méthadone se fait facilement. Certaines indications sont plutôt en faveur de la méthadone d'emblée, mais réservées à des prescripteurs expérimentés (10). Cette approche pragmatique et flexible constitue une stratégie à moindre risque visant à faciliter l'accès aux soins. Elle représente le modèle français qui inspire d'autres pays, avec une couverture estimée entre 60 et 80 % des usagers problématiques de morphiniques (1), contre moins de 30 % aux États-Unis, malgré 30 ans d'avance sur la France. L'usage de la morphine doit relever de l'exception, après échec documenté ou contre-indication des traitements conventionnels. Quel que soit le médicament choisi, sa prescription doit être adaptée de manière personnalisée, sur des paramètres cliniques et non sur une dose moyenne indicative. La phase d'induction du traitement est essentielle, avec une titration dont les doses croissantes permettent de contrôler graduellement les signes physiques puis le craving (facteur de poursuite des consommations et de rechutes), la poursuite des conduites addictives et tout autre symptôme témoignant d'une instabilité psychique (cf. paragraphe populations spécifiques) [10]. La titration est facile et rapide avec la buprénorphine, elle doit être plus lente et prudente avec la méthadone (risque d'overdose). La phase de stabilisation puis de maintenance sera aussi longue que nécessaire, afin de stabiliser le patient dans ses différentes vulnérabilités à une dose personnalisée et évolutive selon les événements de vie. De manière générale, l'évolution et les résultats sont meilleurs avec une dose moyenne quotidienne supérieure à 60 mg pour la méthadone et à 16 mg pour la buprénorphine (3). Après cette phase, si le patient le demande et si la situation clinique est compatible (ex. absence d'instabilité émotionnelle, d'usages problématiques d'alcool ou autres), une réduction progressive et personnalisée est envisageable, avec une réévaluation à chaque palier.



**Abréviations.** AMM : autorisation de mise sur le marché ; BUP : buprénorphine ; CSAPA : centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie ; EVA : échelle d'évaluation visuelle analogique de la douleur (un score ≥ 7 correspond à une douleur sévère) ; IV : intraveineux ; IN : intranasal ; palier 3 : antalgique morphinique de palier 3.

**Figure 2.** Algorithme thérapeutique du trouble de l'usage des morphiniques.

1. Dans la partie supérieure de la figure, le nombre de croix indiqué dans le tableau prend en compte la molécule mais aussi ses conditions de délivrance, ainsi que le cadre étayant et multidisciplinaire de la structure de soins. La buprénorphine peut bénéficier des mêmes modalités de délivrance. Selon la molécule, il existe cependant des spécificités pharmacologiques, avec par exemple un effet sédatif anxiolytique plus marqué pour la méthadone.

2. En raison de leur pharmacodynamique respective, le passage de la buprénorphine (agoniste partiel) à la méthadone (agoniste entier) s'effectue facilement, par une titration de la méthadone le lendemain de la dernière prise de buprénorphine.

3. Le passage de la méthadone à la buprénorphine est plus délicat, en raison du risque de syndrome de sevrage. Ce risque est diminué avec des doses faibles de méthadone (≤ 30 mg/j depuis au moins 1 semaine), à distance de la dernière prise (> 24 heures, si signes de sevrage) et une titration très prudente de la buprénorphine (18, 19).

## PERSONNALISATION DES TRAITEMENTS : LES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

Certaines situations nécessitent non seulement des adaptations personnalisées, mais aussi une collaboration multidisciplinaire en réseau, avec une coordination de compétences spécifiques (10, 21, 25).



**1. Les patients souffrant de pathologies psychiatriques.** De tout type, leur coexistence avec le trouble addictif est très fréquente, avec une aggravation mutuelle et très souvent des troubles du sommeil et un trouble de l'usage des benzodiazépines et d'autres substances, le tout contribuant aux difficultés diagnostiques et thérapeutiques (25, 26). La symptomatologie anxieuse et dépressive est très fréquente au début des soins, en lien avec les conduites addictives. Elle peut être rapidement résolutive avec une titration graduelle des TAO. En cas de pathologie psychiatrique associée, une titration à des doses supérieures peut être nécessaire pour stabiliser le patient (10).

Les bénéfices thérapeutiques des TAO sont liés à la stabilisation induite par leur longue durée d'action et à des effets psychotropes (anti-dépresseur entre autres) [10, 27]. Si besoin, des médicaments psychotropes peuvent être associés, d'emblée s'il existe des arguments pour une pathologie psychiatrique, ou après une phase de stabilisation sous TAO (10). Les associations médicamenteuses doivent être prudentes, surtout avec la méthadone en raison du risque d'allongement de l'espace QT (antipsychotiques, certains antidépresseurs, hydroxyzine), de sédation et de troubles respiratoires nocturnes (benzodiazépines).

**2. Les troubles du sommeil.** Hormis les insomnies, qui sont fréquentes et assez faciles à traiter sans recourir aux benzodiazépines, les troubles respiratoires nocturnes induits par les TAO sont plus problématiques (26). Ils surviennent surtout à doses élevées et en cas d'association à d'autres produits sédatifs (ex. alcool, benzodiazépines, baclofène), mais ils peuvent exister à doses modérées. Ces troubles représentent un facteur de vulnérabilité psychiatrique et addictif. Ils doivent être recherchés en cas de somnolence diurne et lorsque la pathologie addictive et psychiatrique reste problématique, malgré un traitement bien conduit.

**3. Les polyconsommations.** Elles sont désormais la règle en addictologie. Associées à un trouble de l'usage des morphiniques, elles représentent souvent un frein dans la titration du TAO pour beaucoup de prescripteurs. Or, un sous-dosage en TAO favorise les polyconsommations. En revanche, malgré les discordances de la littérature, une titration adaptée et prudente permet de réduire de manière dose-dépendante le craving et les consommations d'alcool ou de cocaïne (10, 28-30).

**4. Les pathologies somatiques.** Le problème est celui des interactions médicamenteuses, surtout avec la méthadone dont le métabolisme et les concentrations plasmatiques peuvent en être affectés. Concernant la douleur, il existe deux situations :

- le patient douloureux sous TAO : la stratégie est déterminée par le type de douleur (aiguë ou chronique), son origine (neuropathique, inflammatoire) et sa sévérité (légère à sévère)

qui vont motiver soit l'utilisation d'antalgiques non morphiniques, soit l'augmentation et le fractionnement du morphinique de substitution, soit l'association à des paliers 3 ou un "switch" sur les paliers 3, et/ou l'utilisation de co-analgésiques.

- le patient qui développe une addiction aux antalgiques morphiniques, sans douleur, ou associée à une douleur qui est très souvent chronique et non cancéreuse. Si un sevrage progressif se révèle difficile, notamment en raison d'une comorbidité psychiatrique, les TAO représentent une option thérapeutique. Le choix de la molécule et la durée du traitement dépendront de la problématique sous-jacente et des associations médicamenteuses nécessaires (10, 21).

**5. Les femmes enceintes.** Les deux molécules ont démontré leur efficacité, avec un syndrome de sevrage néonatal moindre pour la buprénorphine (10).

## CONCLUSION

Face à une évolution de la société, des besoins, de l'offre de soins, des concepts addictologiques et des paradigmes thérapeutiques, il existe au niveau international une vision consensuelle dans la prise en charge du trouble de l'usage des morphiniques. Cependant, plus de 20 ans après les débuts de la stratégie substitutive, il persiste, en France mais ailleurs aussi, d'importants freins sociétaux par méconnaissance des addictions et de leurs approches thérapeutiques. C'est vraisemblablement aujourd'hui l'un des points les plus pénalisants dans l'optimisation des soins en addictologie.

## Références bibliographiques

1. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Rapport européen sur les drogues 2017: Tendances et évolutions, Office des publications de l'Union européenne, Luxembourg, 2017, 90p.
2. Brandt L, Unger A, Moser L et al. Opioid maintenance treatment--a call for a joint European quality care approach. *Eur Addict Res* 2016;22:36-51.
3. Conférence de Consensus FFA (Fédération française d'addictologie), ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé). Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Lyon, 23 et 24 juin 2004, 16 p.
4. Blier P, Oquendo MA, Kupfer DJ. Progress on the Neuroscience-Based Nomenclature (NbN) for Psychotropic Medications. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:1927-1928.
5. Samet JH, Fiellin DA. Opioid substitution therapy-time to replace the term. *Lancet* 2015;385:1508-9.
6. Guillo Landreat M, Rozaire C, Victorri Vigneau C, Grall-Bronnec M. Représentation des traitements de substitution aux opiacés et de leur arrêt. Regards croisés patients/médecins. *Psychotropes* 2013;19:23-44.
7. Langlois E, Milhet M. Les traitements de substitution aux opiacés vus par les patients. *Tendances n°83. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), Saint-Denis, Novembre 2012, 4p.*

8. Bray JW, Aden B, Eggman AA et al. Quality of life as an outcome of opioid use disorder treatment: A systematic review. *J Subst Abuse Treat* 2017;76:88-93.

9. Maremmi I, Pani PP, Pacini M et al. Substance use and quality of life over 12 months among buprenorphine maintenance-treated and methadone maintenance-treated heroin-addicted patients. *J Subst Abuse Treat* 2007;33:91-8.

10. Dematteis M, Auriacombe M, D'Agnone O et al. Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:1987-999.

11. Dematteis M, Pennel L. La réduction des risques et des dommages est-elle efficace et quelles en sont les limites en matière d'addiction aux médicaments psychotropes et de polyconsommations ? *Alcoologie, Addictologie* 2017;39:148-71.

12. Dematteis M, Pennel L, Dubreucq J et al. Addictions: entre stratégies d'adaptation et pathologie - Place d'une réadaptation cognitivo-émotionnelle et sociale. In : Franck N, *Traité de réhabilitation psychosociale*. Elsevier Masson, France 2018, in press.

13. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Medications for opioid use disorder. Treatment improvement protocol (TIP) series 63, full document. HHS publication no. (SMA) 18-5063FULLDOC. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2018, 320p.

14. Eiden C, Légisè Y, Bertomeu L et al. New formulation of methadone for opioid dependence in France: acceptability and diversion/misuse liability. *Thérapie* 2013;68:107-11.

15. Mallaret M, Dematteis M, Villier C et al. Foreseeable advantages and limits of the buprenorphine-naloxone association. In Marquet P, Kintz P éditeurs. *Buprenorphine Therapy of Opiate Addiction*. The Humana Press Inc, Totowa, USA, 2002, p. 51-66.

16. Rosenthal RN, Goradia VV. Advances in the delivery of buprenorphine for opioid dependence. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2493-505.

17. Mendelson J, Upton RA, Everhart ET, Jacob P 3rd, Jones RT. Bioavailability of sublingual buprenorphine. *J Clin Pharmacol* 1997;37:31-7.

18. Lintzeris N, Clark N, Winstock A et al. National clinical guidelines and procedures for the use of buprenorphine in the maintenance treatment of opioid dependence. Commonwealth of Australia 2006, p71.

19. Lintzeris N, Monds LA, Rivas C et al. Transferring patients from methadone to buprenorphine: the feasibility and evaluation of practice guidelines. *J Addict Med* 2018, in press. doi: 10.1097/ADM.0000000000000396.

20. Nunes EV, Gordon M, Friedmann PD et al. Relapse to opioid use disorder after inpatient treatment: Protective effect of injection naltrexone. *J Subst Abuse Treat* 2018;85:49-55.

21. Savage SR, Kirsh KL, Passik SD. Challenges in using opioids to treat pain in persons with substance use disorders. *Addict Sci Clin Pract* 2008;4:4-25.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

M. Dematteis déclare avoir des liens d'intérêts avec les laboratoires Bouchara-Recordati, Camurus, Ethypharm et Indivior.

L. Pennel déclare avoir des liens d'intérêts avec les laboratoires Bouchara-Recordati, Ethypharm et Indivior.



## Références bibliographiques (suite de la page 21)

- 22.** McDonald R, Campbell ND, Strang J. Twenty years of take-home naloxone for the prevention of overdose deaths from heroin and other opioids- Conception and maturation. *Drug Alcohol Depend* 2017;178:176-87.
- 23.** Carrieri MP, Amass L, Lucas GM et al. Buprenorphine use: the international experience. *Clin Infect Dis* 2006;43 Suppl 4:S197-215.
- 24.** Schwartz RP, Gryczynski J, O'Grady KE et al. Opioid agonist treatments and heroin overdose deaths in Baltimore, Maryland, 1995-2009. *Am J Public Health* 2013;103:917-22.
- 25.** Szerman N, Martinez-Raga J, Baler R et al. Joint statement on dual disorders: Addiction and other mental disorders. *Salud mental* 2017;40:245-7.
- 26.** Dematteis M, Pennel L. Addictions et sommeil. In Reynaud M, Benyamina A, Aubin HJ, éditeurs. *Traité d'Addictologie*. Lavoisier, France 2016:161-76.
- 27.** Tenore PL. Psychotherapeutic benefits of opioid agonist therapy. *J Addict Dis* 2008;27:49-65.
- 28.** Soyka M. Alcohol use disorders in opioid maintenance therapy: prevalence, clinical correlates and treatment. *Eur Addict Res* 2015;21:78-87.
- 29.** Nava F, Manzato E, Leonardi C et al. Opioid maintenance therapy suppresses alcohol intake in heroin addicts with alcohol dependence: preliminary results of an open randomized study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1867-72.
- 30.** Montoya ID, Gorelick DA, Preston KL et al. Randomized trial of buprenorphine for treatment of concurrent opiate and cocaine dependence. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:34-48.