

Conduite du traitement dans la dépendance aux opiacés: quand et comment sevrer?

DESC ADDICTOLOGIE 09 MARS 2021

Dr Florence Vorspan

florence.vorspan@aphp.fr

Département Universitaire de Psychiatrie et de Médecine Addictologique, Fernand Widal, AP-HP

Optimisation Thérapeutique en Neuropsychopharmacologie

INSERM Umr-s 1144 Université de Paris

FHU NOR-SUD Network of Research in Substance Use Disorders



Université
de Paris

Département Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie et de Médecine Addictologique

**Hospitalisation
Psychiatrie**

**Hospitalisation
Médecine
Addictologique**

**Urgences/Liaison
Psychiatrie et
Médecine
Addictologique**

**Consultation de
psychiatrie et
centres experts**

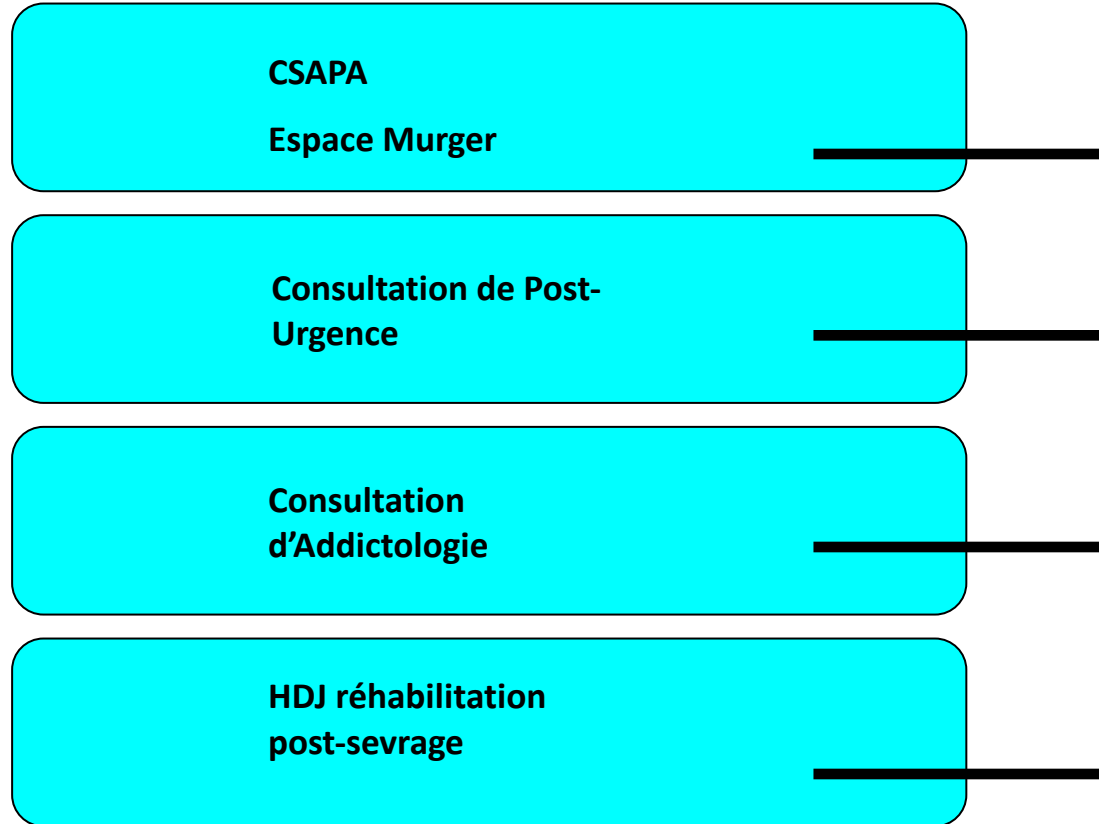
**Addictologie
Ambulatoire**

**CSAPA
Espace Murger**

**Consultation de Post-
Urgence**

**Consultation
d'Addictologie**

**HDJ réhabilitation
post-sevrage**





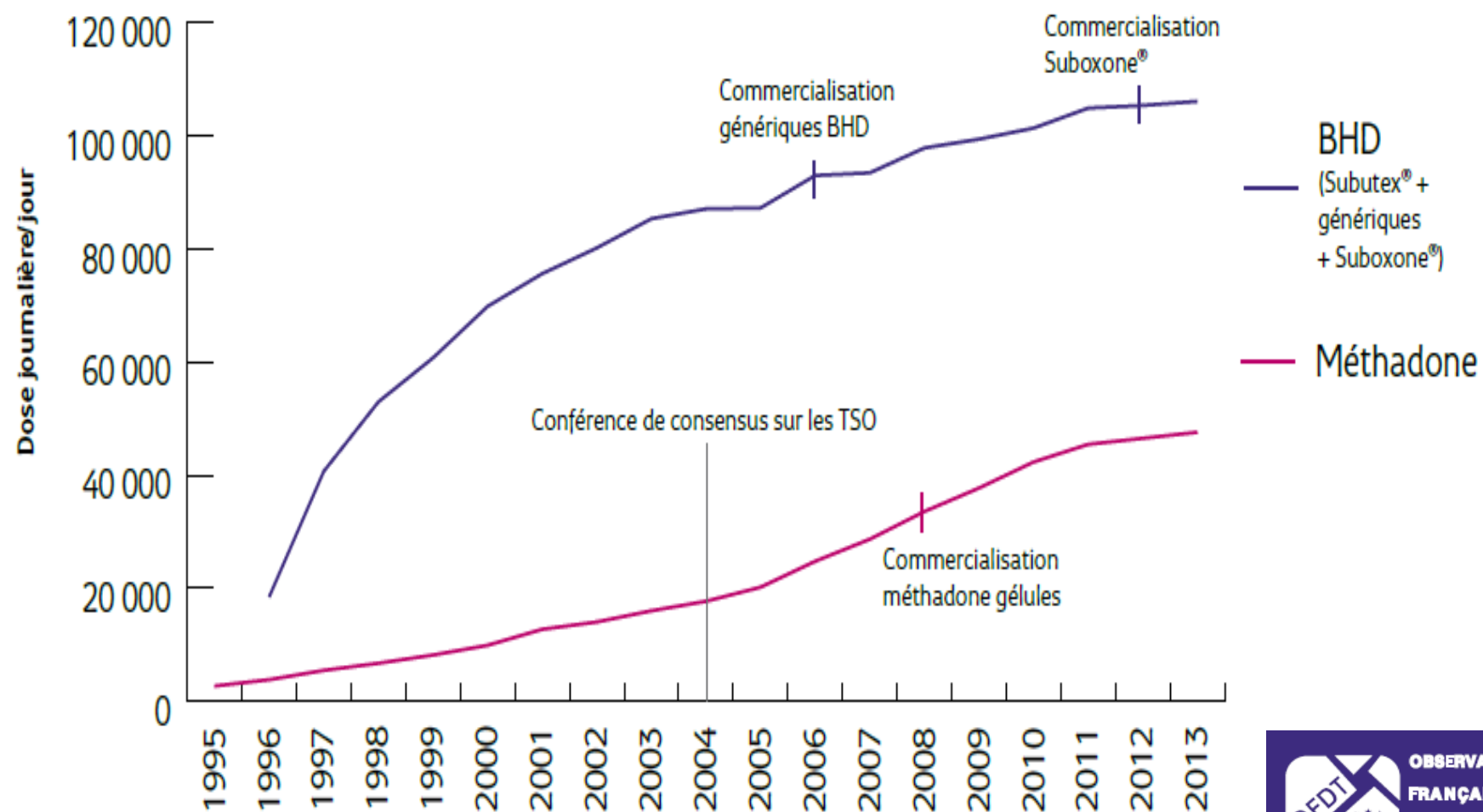
Plan

- Epidémiologie de la dépendance aux opiacés
- Généralités sur les Addictions
- Clinique de la dépendance aux opiacés
- Quand sevrer?
- Comment sevrer?

Opiacés : données France

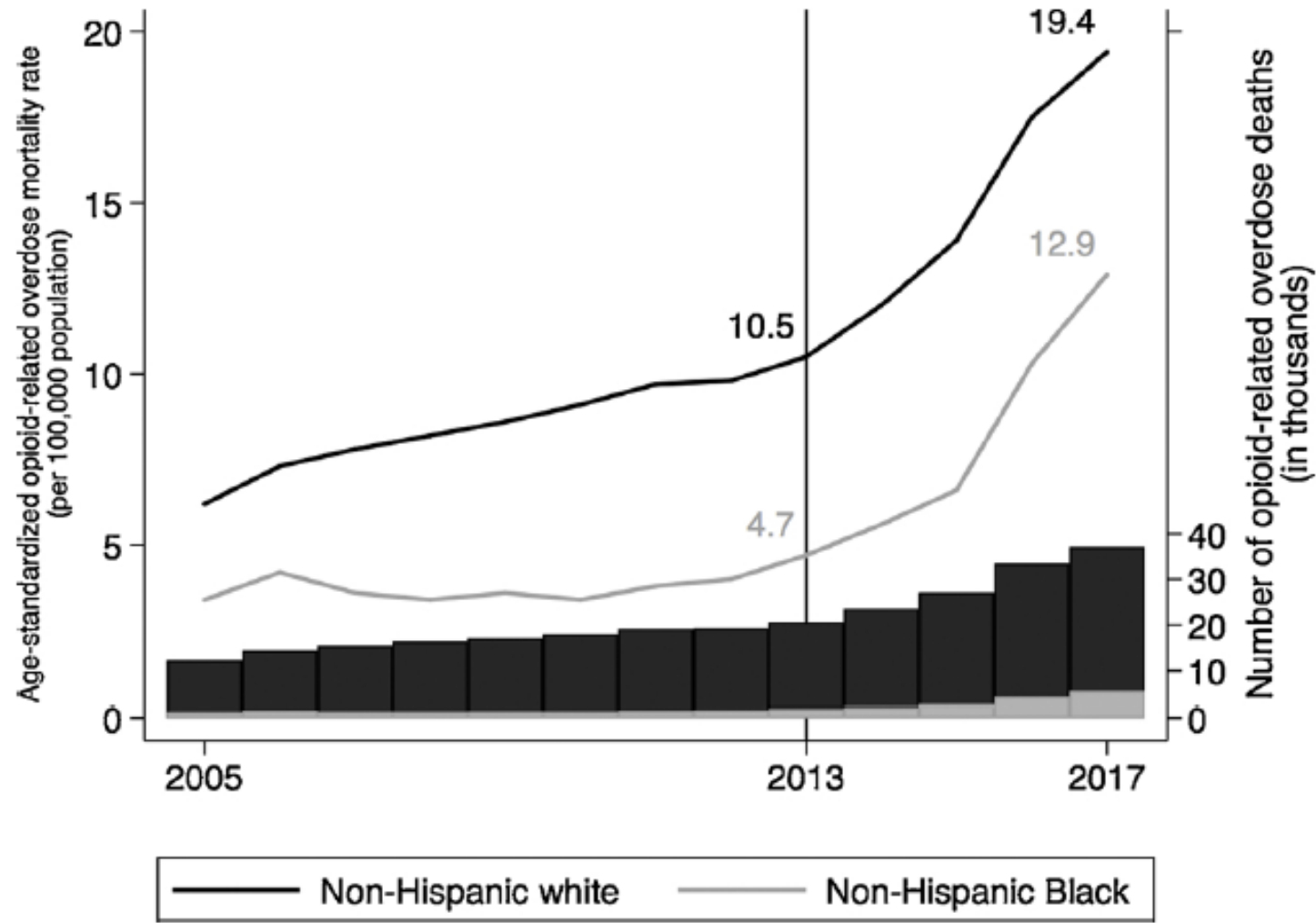
- Usage: 1.5% population générale
- Dépendance: environ 200 000 personnes (0,3%)
- Décès par overdose: 564 en 1994 => 69 en 2006 => 110 en 2015
- 50 000 traités par méthadone, 120 000 par buprénorphine HD

Figure 1 - Quantités de BHD et de méthadone consommées de 1995 à 2013



La dépendance aux opiacés

- Une catastrophe sanitaire en Amérique du Nord
- Décès dus aux overdose d'héroïne (Hedegaard et al 2015)
 - 2,7/100 000 (\approx 8 200 décès par an)
 - x2 entre 2010 et 2013
- Décès dus aux overdose d'antalgiques opiacés (Chen et al 2014)
 - 5,4/100 000 (\approx 11 700 décès par an)
 - x5 entre 2000 et 2013



the study period (2005–2017). The steepest relative increase in the overdose rate from 2013 to 2017 was among younger urban NH Black Americans (178 %), followed by younger rural NH Black Americans (98 %), younger urban NH white Americans (93 %), and older urban NH Black Americans (87 %). Increases among younger rural NH white Americans (62 %), older urban NH white Americans (66 %), and older rural NH white Americans (16 %) trailed behind. We further stratified



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: www.elsevier.com/locate/drugalcddep



Opioid-related overdose mortality in the era of fentanyl: Monitoring a shifting epidemic by person, place, and time

Keri N. Althoff^{a,*}, Kathryn M. Leifheit^{a,b}, Ju Nyeong Park^c, Aruna Chandran^a,
Susan G. Sherman^c

^a Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 615 N Wolfe St., Baltimore, Maryland, 21205, USA

^b Department of Health Policy and Management, UCLA Fielding School of Public Health, 650 Charles E. Young Dr. S., Los Angeles, CA 90095, USA

^c Department of Health, Behavior, and Society, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 624 N Broadway, Baltimore, Maryland, 21205, USA



La dépendance aux opiacés

- Une priorité de santé publique
 - Prévention : *The surgeon general just sent a worrisome letter to every doctor in America (Août 2016)*
- Traitement et Recherche: HHS et NIH
 - Accès aux traitements et aux services de soins
 - Promouvoir l'utilisation des antidotes
 - Recherche en santé publique
 - Recherche sur la prise en charge de la douleur et sur les addictions

Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies

Louisa Degenhardt^{1,2}, Chiara Bucello¹, Bradley Mathers¹, Christina Briegleb¹, Hammad Ali¹, Matt Hickman³ & Jennifer McLaren¹

NIH, ID, ...

- CMR 2.09 per 100p-years [1.93-2.26]
- SMR 14.66 [12.82-36.50]

Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain

M. T. Brugal¹, A. Domingo-Salvany², R. Puig¹, G. Barrio³, P. García de Olalla¹ & L. de la Fuente⁴

Public Health Agency (ASPB), Barcelona Autonomous University (UAB), Barcelona¹, Unitat de Recerca en Serveis Sanitaris, Institut Municipal d'Investigació Mèdica-IMIM, Barcelona², Observatorio Español sobre Drogas, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Madrid³ and Secretaria Plan Nacional del SIDA, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto Carlos III, Madrid, Spain⁴

Findings The study recruited 5049 patients, which provided 23 048.2 person-years. Fifty per cent were in MT during the study period; of the total cohort 1005 patients died: 38.4% due to AIDS, 34.7% to overdose and 27% to other causes. Overall mortality decreased from 5.9 deaths per 100 person-years in 1992 to 1.6 in 1999. Globally, life expectancy at birth was 39 years, 38 years lower than that of the general population. The main factor for overdose mortality was not being in MT at the time of death [relative ratio (RR) = 7.1]; other factors were being a current injector at baseline and being HIV positive. For AIDS mortality, the main factor was the calendar year (RR for 1996 versus 1999 = 4.6), the next major factor was more than 10 years of heroin consumption, followed by not being in MT, being unemployed, then having a prison record.

Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease

Lancet 2012; 379: 55-70

Louisa Degenhardt, Wayne Hall

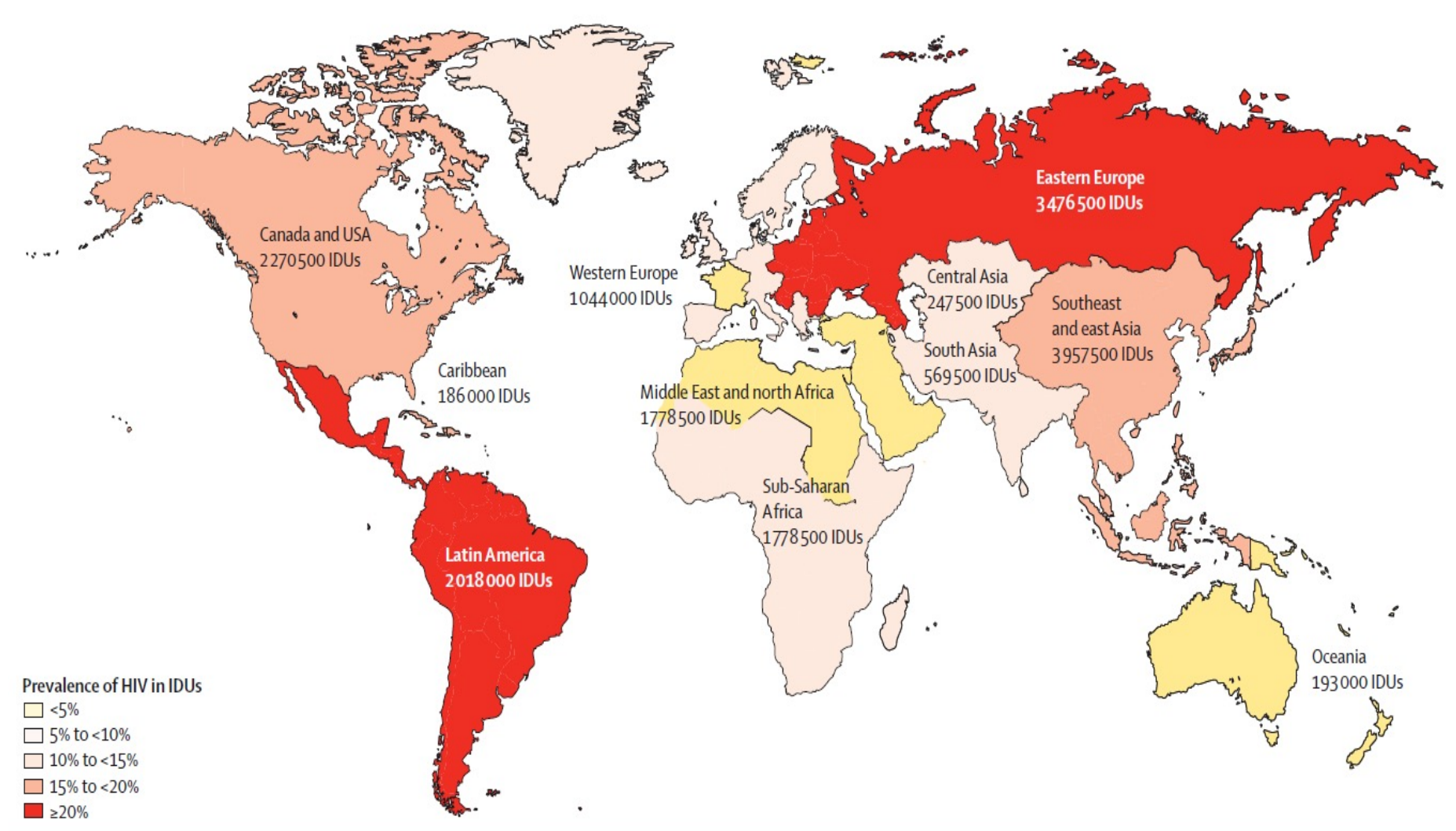


Figure: Estimated number of injecting-drug users (IDUs) and regional prevalence of HIV in people who inject drugs

	AIDS mortality			Opioid overdose mortality			Suicide mortality			Trauma mortality			Illicit drug all-cause mortality			Alcohol all-cause (middle)	Tobacco all-cause (middle)
	Low	Middle	High	Low	Middle	High	Low	Middle	High	Low	Middle	High	Low	Middle	High		
Africa	2000	5000	9000	1000	2000	3000	<1000	1000	2000	1000	4000	7000	13000	28000	42000	213000	158000
Americas	12000	17000	30000	7000	8000	11000	806	1000	5261	2000	7000	12000	37000	61000	83000	279000	802000
Europe	1000	2000	10000	7507	14000	20000	2000	7000	15000	2000	5000	7000	17000	33000	47000	538000	1605000
Eastern Mediterranean	2000	5000	10000	7000	17000	26000	1000	3000	4000	1000	4000	6000	9000	15000	22000	16000	186000
Southeast Asia	6000	59000	111000	3000	23000	45000	2000	15000	28000	2000	4000	6000	8000	17000	26000	229000	1035000
Western Pacific	5000	11000	18000	3000	4000	4000	<1000	1000	3000	8000	10000	12000	17000	44000	104000	526000	978000
Total	26000	105000	191000	29000	69000	111000	8000	32000	57000	18000	34000	50000	102000	197000	322000	1804000	4800000

Adapted from references 29,30,32,131. WHO regional definitions used.³¹⁻³³

Table 6: Estimated mortality attributable to injecting or problematic drug use according to several major causes, compared with alcohol and tobacco—2000 Global Burden of Disease comparative risk assessment

Plan

- Epidémiologie de la dépendance aux opiacés
- Généralités sur les Addictions
- Clinique de la dépendance aux opiacés
- Quand sevrer?
- Comment sevrer?

Définitions

- « addiction is a brain disease, and it matters » Leshner 1997 ,
- Modèle de maladie
- Perte de la liberté de s'abstenir malgré les conséquences négatives
- Réduction du registre comportemental
- Comportements répétitifs, centrés autour de la recherche et de la prise de produit
- Évolution **chronique**, marquée par les rechutes après sevrage
- Physiopathologie: maladie cérébrale du système de choix et de récompense

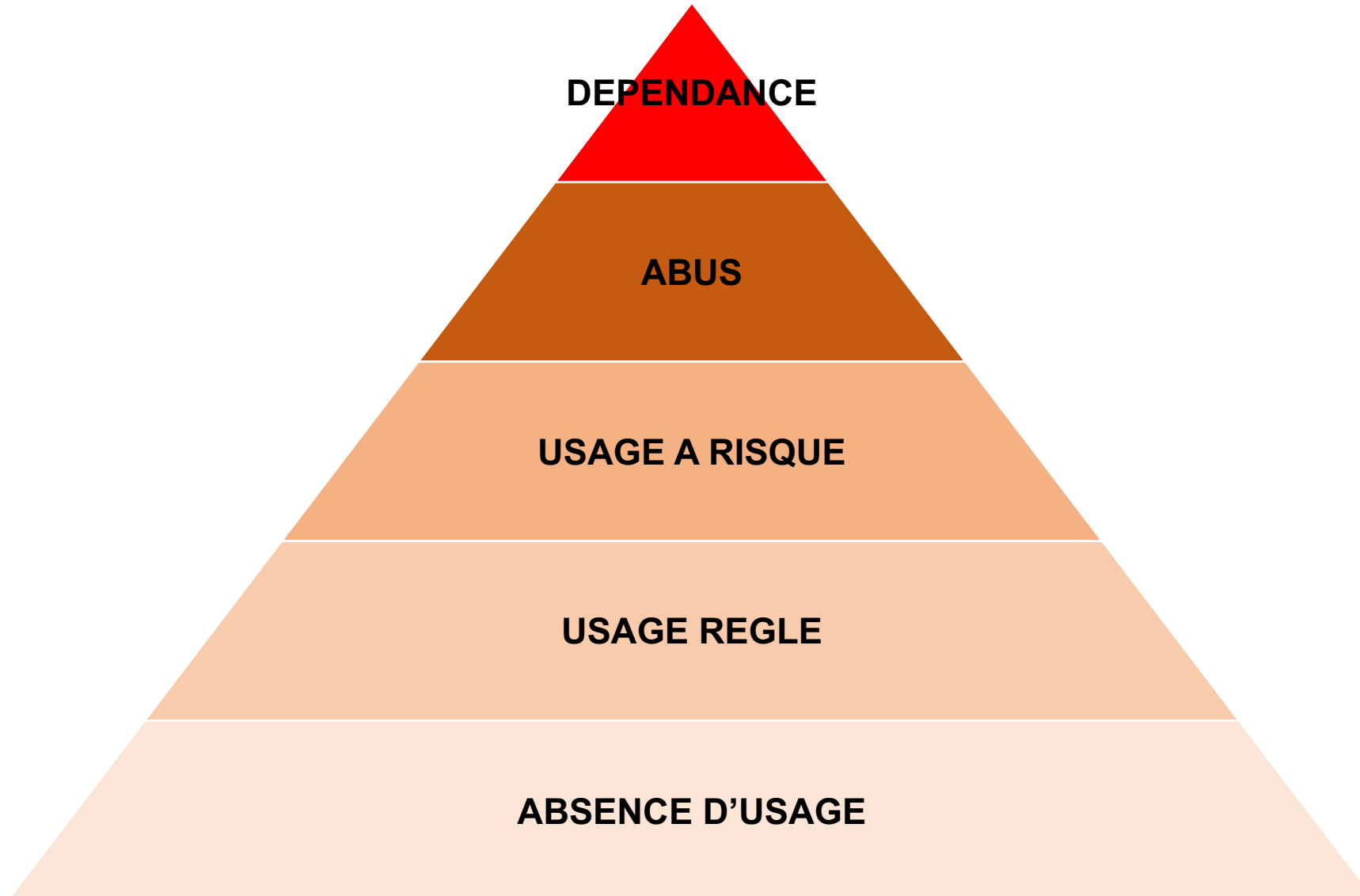
Opioid use disorder

John Strang^{1,2}, Nora D. Volkow^{3*}, Louisa Degenhardt⁴, Matthew Hickman⁵,
Kimberly Johnson⁶, George F. Koob⁷, Brandon D. L. Marshall⁸, Mark Tyndall⁹ and
Sharon L. Walsh¹⁰*

Diagnostic DSM IV

- Dépendence
 - Tolérance
 - Sevrage à l'arrêt (anxieux, irritable, déprimé, fatigué) ou reprise de la drogue l'éviter
 - Perte de contrôle sur la qté
 - Plusieurs tentatives infructueuses d'arrêt
 - > 2 h / jour
 - Réduction d'autres activités
 - Poursuite malgré dommages
- DSM 5 (2013)
 - Craving

Mais en fait...



Evolution

- Premiers usages: adolescence
- Usage à risque
- Abus
- Dépendance
- Sevrage et retour à abstinence
- Réduction des consommations (usage réglé?)
- Décès (suicide, OD, complications)

CSAPA: qui sont les patients qu'on y rencontre?

- Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
- Héritiers des CSST depuis 1990
- « soins anonymes et gratuits »
- Conséquence de la Loi de 70
- Etablissements médicosociaux

Les Patients

- Polytoxicomanes
- Complications médicales
- Comorbidités psychiatriques
- Difficultés sociales
 - Droits sociaux
 - Hébergement
 - Titres de séjour
 - Emploi
- Problèmes judiciaires

**Analyse
Sur 400 patients**

		Moyenne (SD) ou N(%)
Age (années)		40.2 (9.1)
Genre	M	333 (77%)
	F	100 (23%)
Etudes secondaires		186 (89%)
Une période sans domicile		113 (32%)
Au moins une tentative de suicide		140 (32%)
Cigarettes/jour		17.3 (10)
TUS vie entière	Opiacés	318 (81%)
	Cocaïne	366 (85%)
	Alcool	300 (69%)
	Cannabis	334 (78%)
	Sedatifs	231 (54%)
≥4 TUS (hors tabac)		249 (58%)

Conception du plan de soins

- **Maladie chronique:** soins dans la durée
- **Fréquentes comorbidités médicales:** dépistage et traitement
- **Fréquentes comorbidités addictives:** dépistage et traitement
- **Hiérarchie des addictions prioritaires**
- **Evaluation du degré d'Urgence**
- **Choix de traitements validés:** pharmacologiques et non pharmacologiques
- **Conséquences sociales:** rétablissement des droits sociaux, support des soins

Quand sevrer?

Quand sevrer?

- Jamais

- Exceptionnellement

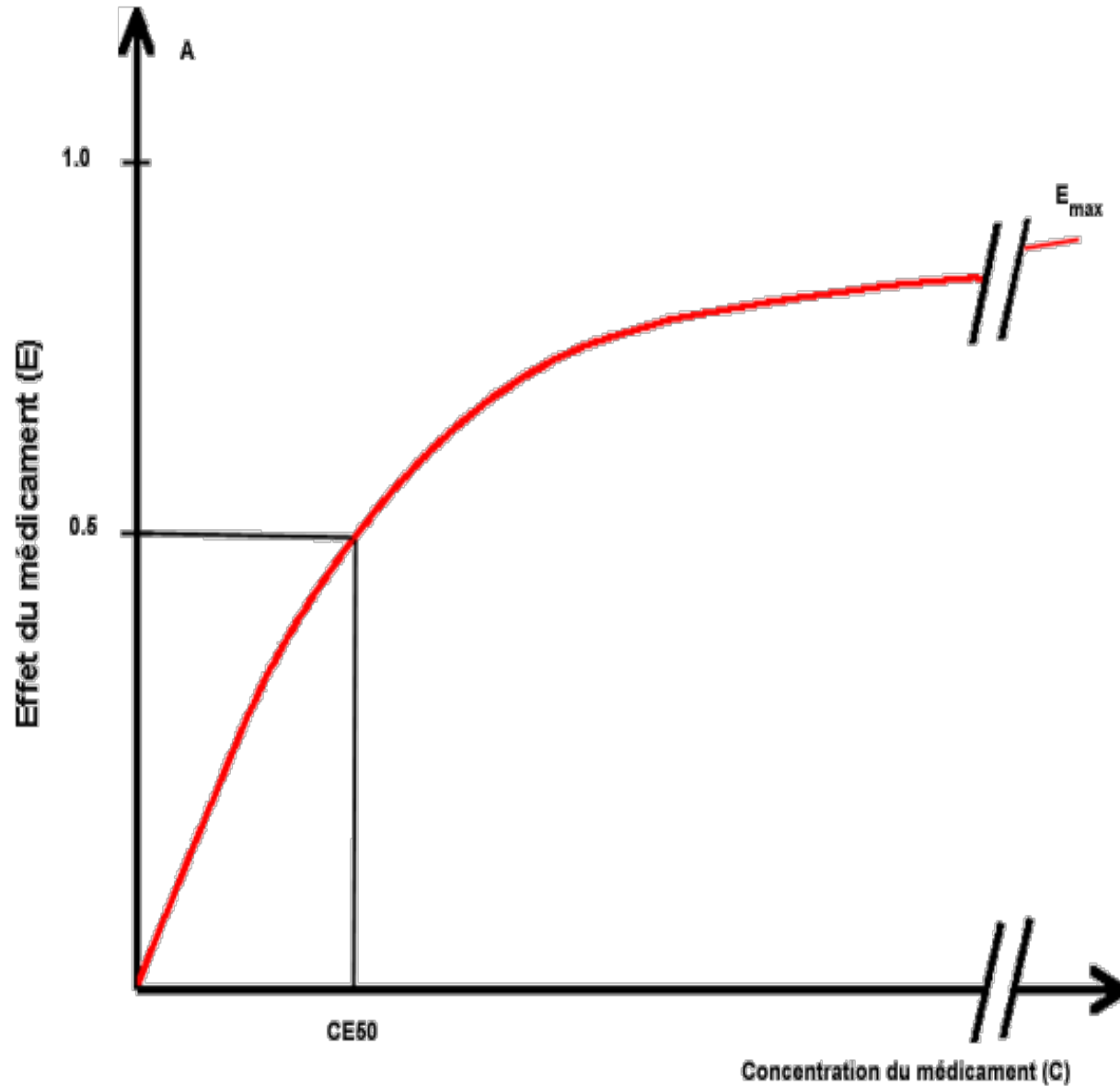
Comment sevrer?

Syndrome de sevrage aux opiacés: le Manque

- Craving pour les opiacés
- Rhinorrhée, éternuements, larmoiement, bâillements
- Douleurs musculaires, crampes
- Crampes abdominales
- Nausées/vomissements, diarrhée
- Dilatation pupillaire, piloérection, frissons
- Tachycardie, hypertension
- Insomnie, sommeil non réparateur
- **CINETIQUE DEPEND DE LA DEMI-VIE DU PRODUIT**
- **INTENSITE DEPEND DE LA CONSTANTE D’AFFINITE DU PRODUIT**

Principes de pharmacologie des drogues d'abus

- Effet psychotrope
appétitif
- Relation effet-dose
- Constante de dissociation du $R=1/K$ affinité
- Effet max, dose max, dose seuil
- Aigu/chronique: la tolérance



Pharmacodynamique

- R membranaires (ligands endogènes!!)
- Polymorphismes génétiques, protéine, site de reconnaissance, 2nd messenger, transduction, effets cellulaires et nucléaires
- Évaluation clinique de l'activité pharmacologique: indirecte (boite noire)

Pharmacocinétique

- Absorption
- Distribution, Liaison aux protéines
- Biotransformation hépatique: conjugaison, phase II
- Excrétion
- Passage hémato-encéphalique

Tolérance

- Pharmacocinétique : auto-inducteurs des enzymes du métabolisme hépatique
- Pharmacodynamique: plusieurs mécanismes identifiés
 - Modification de conformité du R
 - Altération de transduction (G_i)
 - Internalisation, diminution du nombre de R
 - Association d'antagoniste du R

Opiacés

- R opioïde μ
- Protéine 7 domaines trans-mb, couplé aux protéines G
- ME et répartition: **ubiquitaire** SNC
- Colocalisé dans neurones avec d'autres R (dont NA, 5HT, ...)

Sevrage aux opiacés: traitement

- En urgence: pas de substitution, traitement symptomatique non opiacé: paracétamol (fonctions hépatiques!) , spafon, benzodiazépines, neuroleptiques sédatifs (Tercian 50 mg per os)
- Adresser en centre spécialisé
- En hospitalier: prévention du syndrome de sevrage :
 - substitution brève
 - cure de sevrage (Catapressan + traitement symptomatique:antalgiques, antispasmodiques, antinauséeux, antidiarrhéiques, sédatifs, ...+ prévention sevrage alcool/benzodiazépines
- Nouveau: lofexidine, gabapentine, ... en ttt adjuvant
- Nouveau: tramadol ou buprénorphine? Et dans ce cas: intra- ou extra-hospitalier?

Short-term outcomes of five heroin detoxification methods in the Australian NEPOD Project[☆]

Erol Digiusto^{a,*}, Nicholas Lintzeris^b, Courtney Breen^a, Jo Kimber^a,
Richard P. Mattick^a, James Bell^c, Robert Ali^d, John B. Saunders^e,
The NEPOD Research Group¹

^a*National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, Sydney, NSW 2052, Australia*

^b*Turning Point Alcohol and Drug Centre Inc., 54-62 Gertrude Street, Fitzroy 3065, Melbourne, Australia*

^c*The Langton Centre, 591 South Dowling Street, Surry Hills, NSW 2010, Australia*

^d*Drug and Alcohol Services Council of South Australia, 161 Greenhill Road, Parkside,
South Australia 5063, Australia*

^e*Department of Psychiatry, University of Queensland Mental Health Centre, Royal Brisbane Hospital,
Herston, Queensland 4029, Australia*

Table 2
Short-term outcomes of detoxification

Detoxification method (number of participants)	% Who completed detoxification and achieved initial 7 days of heroin abstinence	Type of postdetoxification treatment entered	
		Methadone or buprenorphine maintenance	Naltrexone treatment
Sedation-based rapid (<i>n</i> = 40)	60	n/a ^a	63%
Anaesthesia-based rapid (<i>n</i> = 76)	58	n/a ^a	42%
Conventional inpatient (<i>n</i> = 50)	24	n/a ^a	12%
Buprenorphine outpatient (<i>n</i> = 158)	12	60% (4%, 56%) ^b	6%
Conventional outpatient (<i>n</i> = 56)	4	23% (23%, n/a ^a) ^b	4%

^a This postdetoxification treatment was not available for this group within the trial.

^b Figures in brackets show percentages of participants who entered methadone and buprenorphine maintenance, respectively.

- Succession d'arrêts et de rechutes
- Taux d'abstinence à 1 an : environ 10% pour les sevrages
- Objectif des soins:
 - Abstinence
 - Substitution
 - Réduction des risques

Traitement au long cours

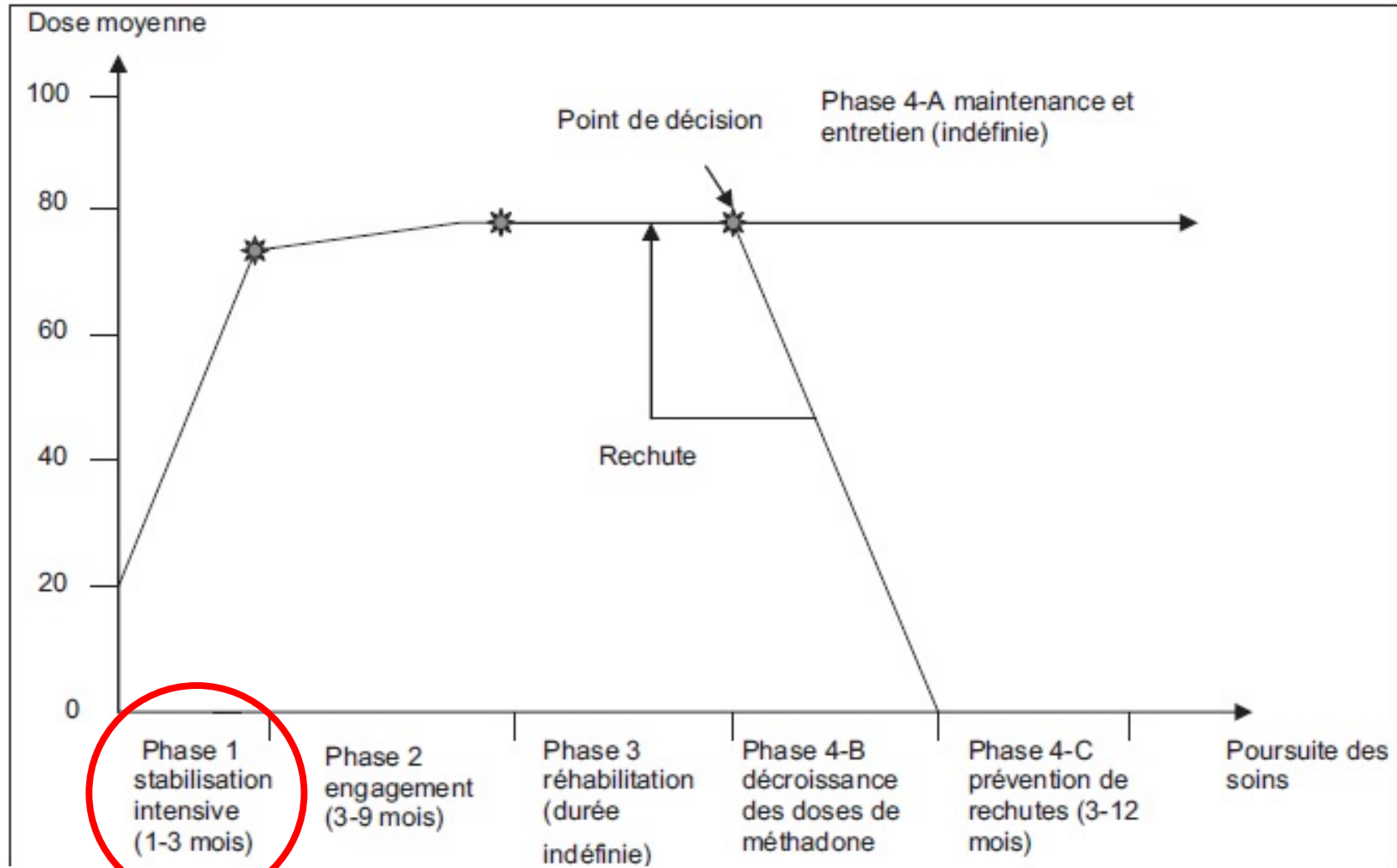
- Prise en charge sociale: évaluation de: couverture sociale, entourage familial, emploi, logement
- Prise en charge des complications médicales
- Prise en charge des comorbidités psychiatriques
- Traitement de la dépendance: traitement substitutif (méthadone, buprénorphine)
Sauve des vies (OD, contaminations)

TSO: Cadre de prescription

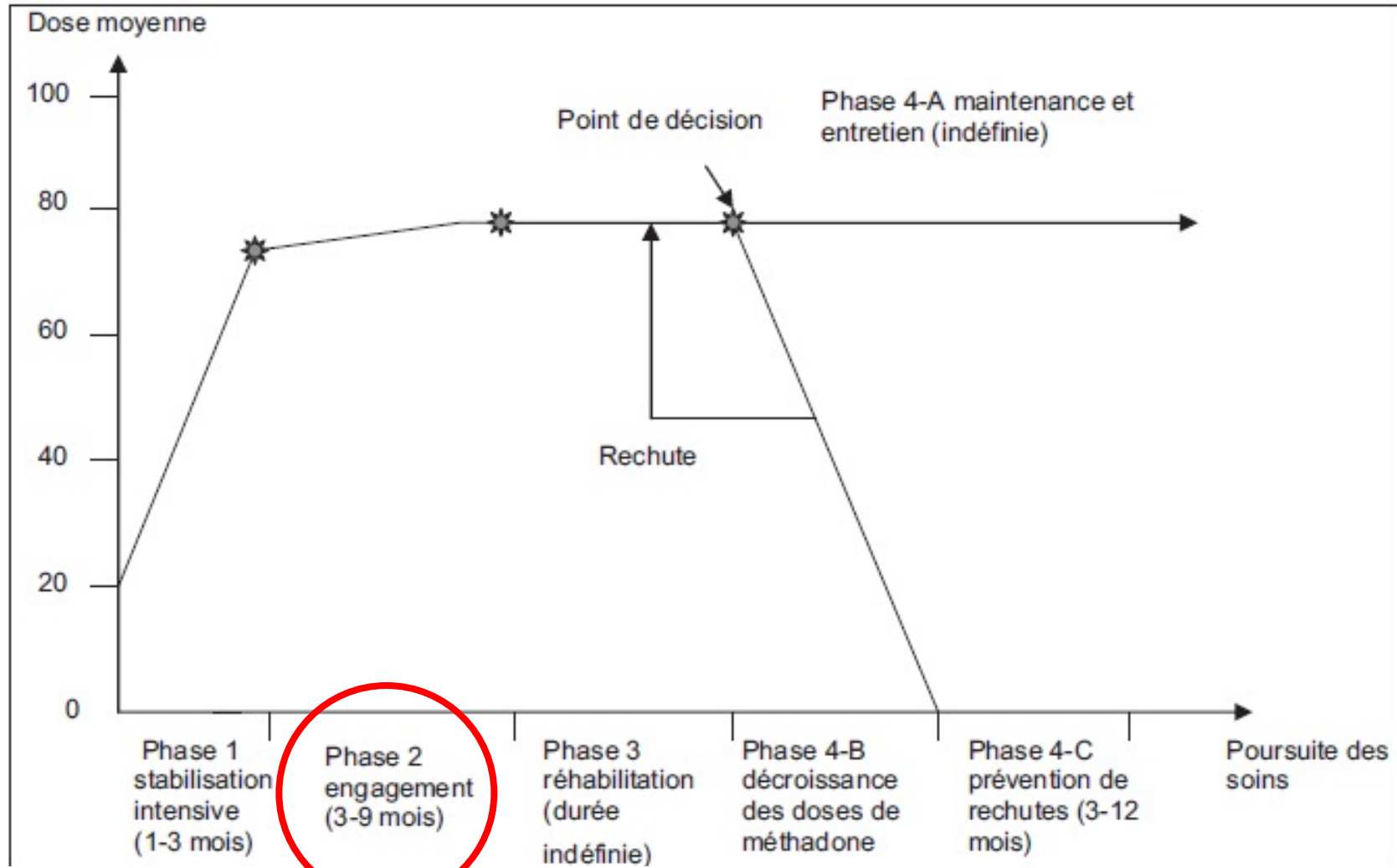
- Buprenorphine, Subutex, Suboxone
- Méthadone
- Morphine orale: non!
- Primo-prescription/renouvellement

Comment sevrer?

Conduite du traitement



Conduite du traitement



Stratégies d'arrêt du traitement de substitution par méthadone

Kamila Ksouda¹, Vanessa Bloch¹, Jean Dugarin¹, Gaël Dupuy¹, Xavier Laqueille², Jean-Pierre Lépine¹, Florence Vorspan¹

1. AP-HP, hôpital Fernand-Widal, CSAPA Espace Murger, service de psychiatrie, Paris, France
2. Centre hospitalier Sainte-Anne, service d'addictologie Moreau-de-Tours, Paris, France

Reçu le 29 décembre 2011

Accepté le 2 avril 2012

Disponible sur internet le :

28 mai 2012

Correspondance :

Florence Vorspan, AP-HP, hôpital Fernand-Widal, CSAPA Espace Murger, service de psychiatrie, 200, rue du Faubourg Saint-Denis, Paris, France.
florence.vorspan@lrb.aphp.fr

Alternatives aux TSO

- Antagonistes des R aux opiacés
- Thérapeutiques adjuvantes (agents gabaergiques)

Réduction des risques

- Politique nationale
 - Prévention des OD
 - Nalscue*, Prenoxad*
-
- Prévention des complications infectieuses
 - Dépistage et traitement des complications (trod, fibroscan, ...)
 - Expérimentation de salles de consommation à moindre risque





ELSEVIER

Disponible en ligne sur

SciVerse ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com

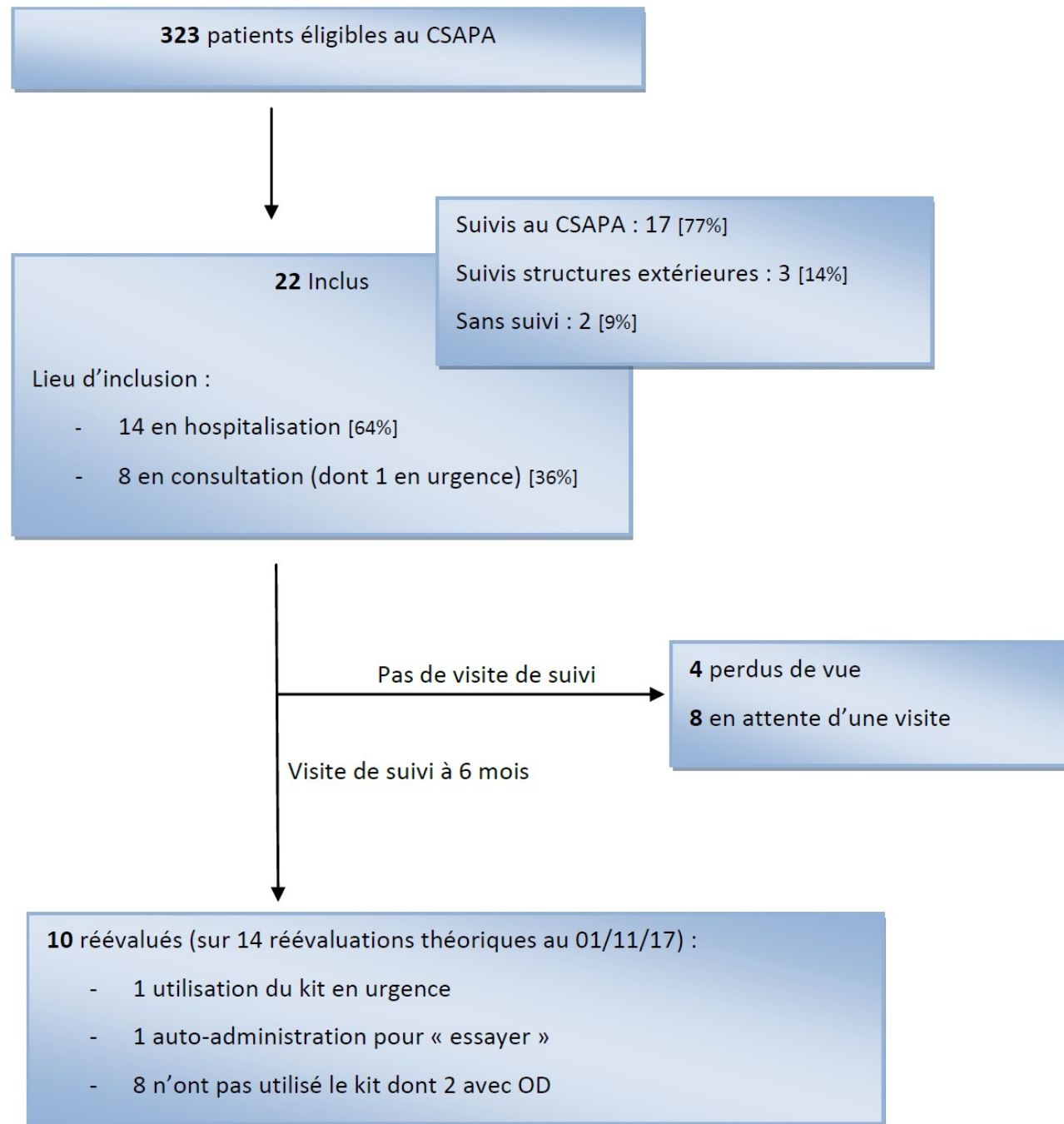


ADDICTOVIGILANCE

Pratique de l'ATU de cohorte de la naloxone intranasale (Nalscue[®]) : mise en place dans un CSAPA parisien

Temporary approval for intranasal naloxone: Setting up in a French addiction center

Thomas Barré^{a,*}, Florence Vorspan^{a,b}, Maeva Fortias^a,
Marc Veyrier^c, Pauline Cavagna^c, Julien Azuar^a,
Louise Nicolas^c, François Naccache^a,
Hélène Barreteau^c, Franck Bellivier^{a,b},
Vanessa Bloch^c



- 22 patients
 - 20 dans un suivi au long cours
 - 13 avec un antécédent d'overdose
 - 19 étaient en situation de rechute
 - 7 étaient injecteurs
-
- Quelques surprises à l'usage....

2019



Traitements de la dépendance

- Traitement de la dépendance:
 - Narcotiques Anonymes
 - Entretiens motivationnels
 - Psychothérapie de soutien
- Communautés thérapeutiques, Post-Cures

Conclusion

- Maladie chronique
- Traitement qui sauve des vies
- Sevrage doit rester l'exception, volonté du patient
- Plutôt progressif que rapide