

TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES ET SEVRAGES COMPLEXES

Dr. HUBER Nathalie

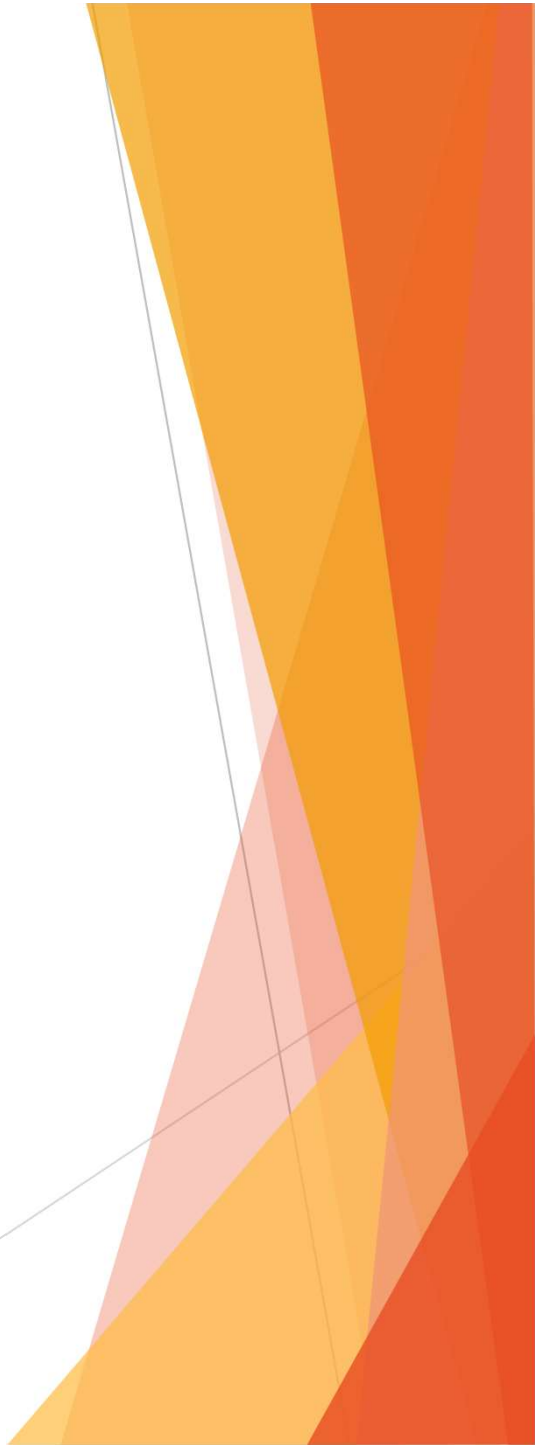
Praticien Hospitalier Addictologue

CSAPA Sélestat-Obernai

Référente ELSA

Cheffe de Service UPPA (Unité de Médecine Polyvalente Post Urgence et Addictologie)

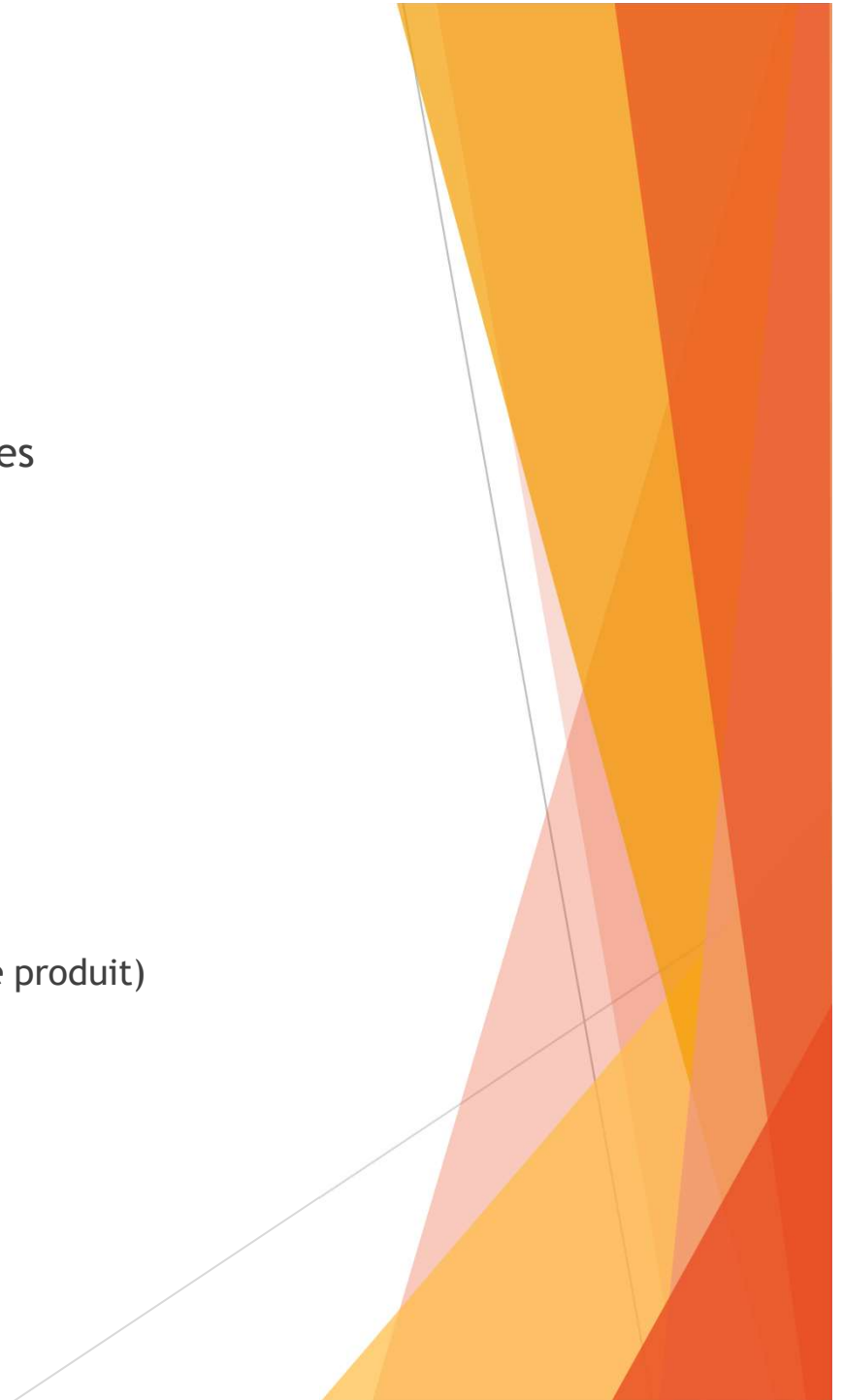
Congrès Pharmacopsy Octobre 2025

- 
- 
- ▶ Rappels sur les TSO
 - ▶ Situations de sevrages complexes
 - ▶ Interactions :
 - ▶ Avec les SPA
 - ▶ Avec les thérapeutiques de sevrages
 - ▶ Stratégies de soins et RDRD

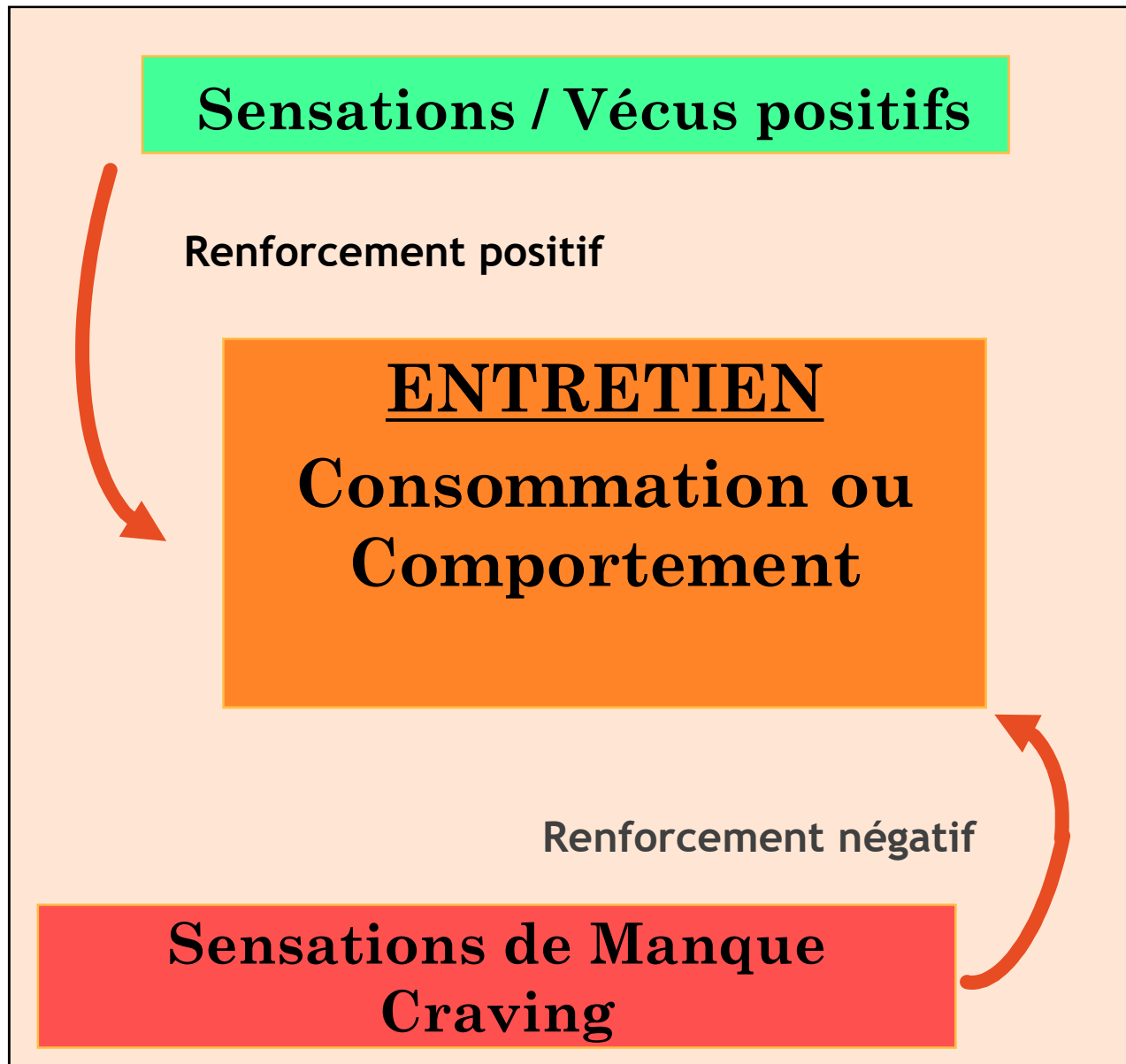
Objectifs des TSO : Un Outil de Soins

- ▶ **Sur le plan sociétal :**
 - ▶ Accès aux soins somatiques et psychiques
 - ▶ RDRD

- ▶ **Sur le plan individuel :**
 - ▶ Stabilisation :
 - ▶ physique (prévenir signes de manque)
 - ▶ psycho-affective (craving)
 - ▶ Socio-professionnelle (sortir du centrage produit)
 - ▶ Fonction du produit ?
 - ▶ Abstinence / RDRD-bas seuil ?



LES LEVIERS DE LA DÉPENDANCE



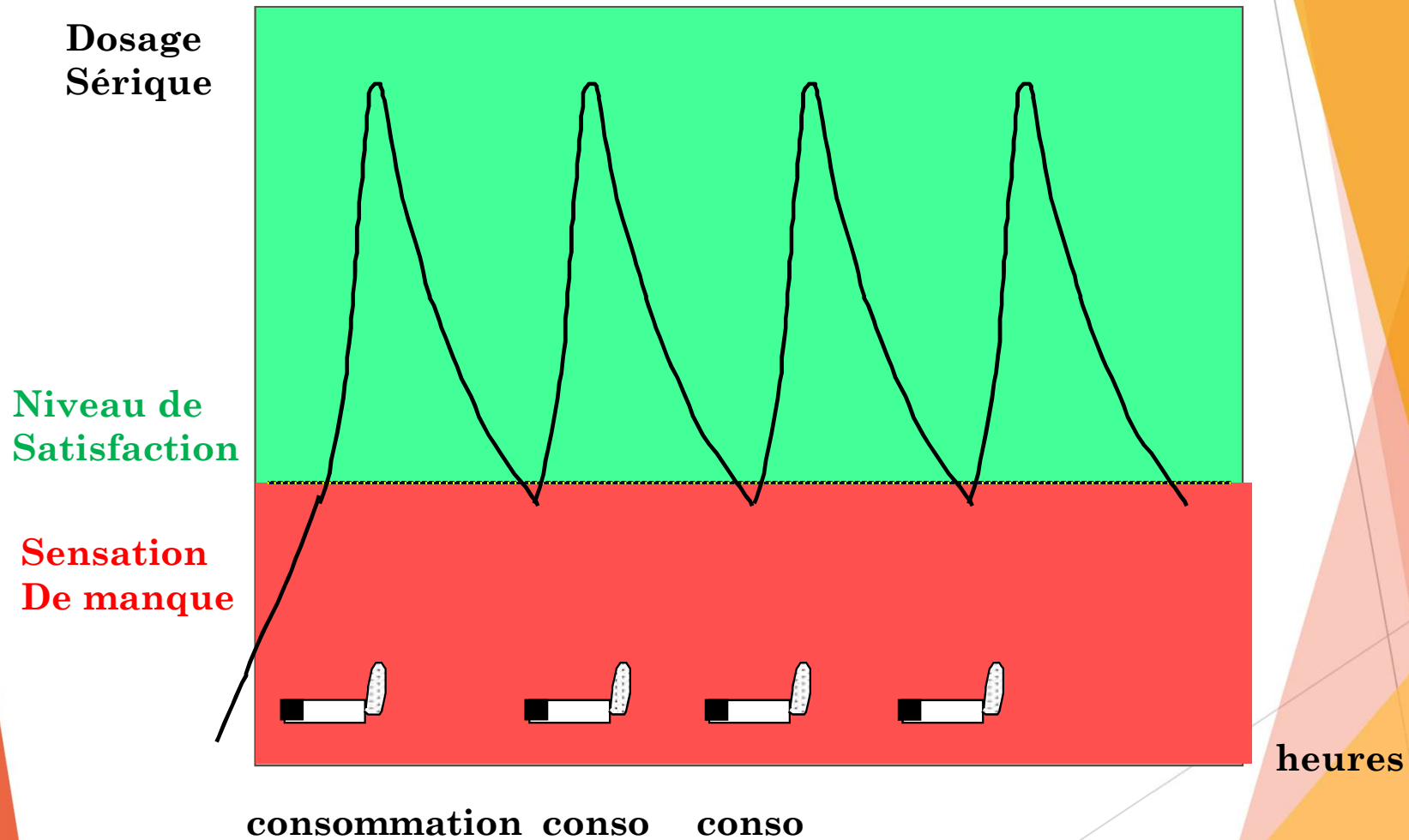
Trouble lié à l'usage de...

- TOLERANCE
- SYNDROME DE SEVRAGE
- CRAVING
- PERTE DE CONTROLE : incapacité répétée à diminuer ou arrêter un comportement ou une consommation, même si elle a déjà provoqué des dommages
- CENTRAGE sur le produit ou le comportement

-> LA DÉPENDANCE :
PHYSIQUE
COMPORTEMENTALE
PSYCHOLOGIQUE

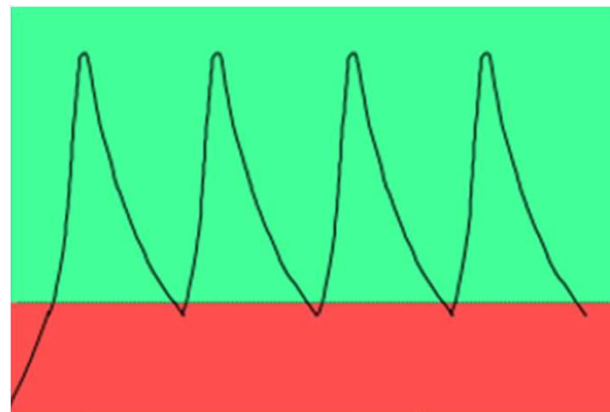


Modalités de consommation et Cinétique d'action des SPA et genèse de l'addiction



Profil idéal d'un médicament de substitution

- ▶ Cadre contrôlé : licite et prescrit
- ▶ Demi-vie longue
- ▶ Pas d'effet flash ou euphorique à dose thérapeutique
- ▶ Peu de tolérance
- ▶ Peu d'effets secondaires
- ▶ Non injectable
- ▶ Non morphinique dans les urines



TSO : BUPRENORPHINE SL= SUBUTEX[®]

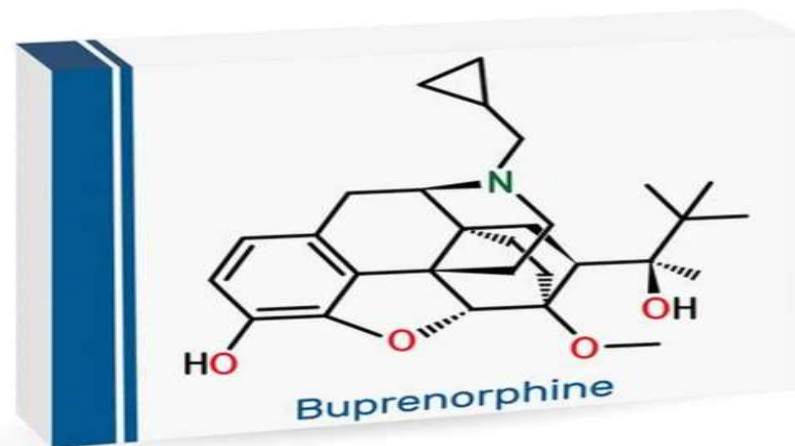
- Agoniste partiel du système opioïde (récepteurs μ)
Antagoniste (récepteurs κ)
- Médicament de liste I, ordonnance sécurisée de 28 jours avec délivrance fractionnée en pharmacie de référence
- Comprimés sublinguaux (0,4 - 2 - 8 mg), Absorption rapide (8 min), action prolongée (25 h), posologie maximale 24 mg/j
- Effet plafond respiratoire, sans euphorie, blocage des autres opiacés,
- Risque de détournement (injection, sniff, inhalation)
- Surdosage possible avec benzodiazépines ou alcool
- **Effets secondaires** : céphalées, insomnies, constipation

TSO : BUPRENORPHINE SL + NALOXONE = SUBOXONE®

- ▶ Rapport buprénorphine / naloxone : 4/1
- ▶ Naloxone :
 - ▶ Pas d'action par voie orale
 - ▶ Induit le manque par voie Iv, sniffée
- ▶ Réduction du mésusage (sniff / IV) :
- ▶ Disponibilité dosages : 2mg/0,5mg - 8mg/2 mg

TSO : BUPRENORPHINE LYOPHYLISAT = OROBRUPRÉ®

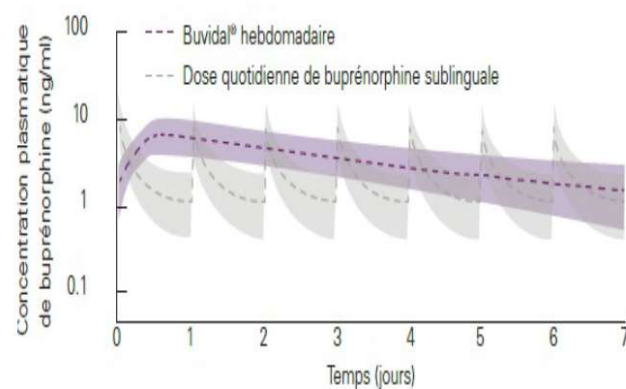
- ▶ Lyophilisat (sus-lingual) : 2 et 8 mg
- ▶ Absorption en quelques secondes
- ▶ Limite les risques de mésusage
- ▶ Adaptation de dose 25 %



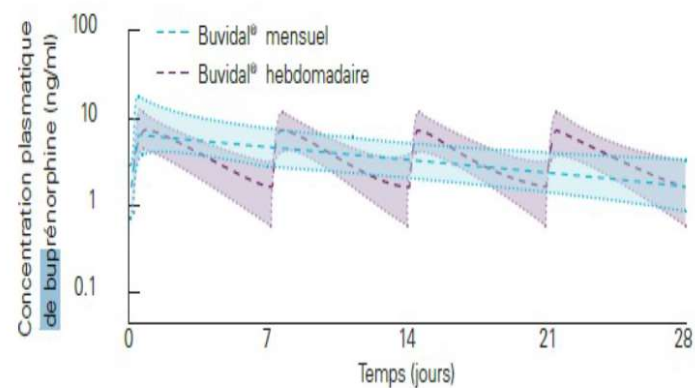
TSO : BUPRENORPHINE D'ACTION PROLONGEE SC BAP = BUVIDAL[®]

Doses journalières de buprénorphine sublinguale	Doses de Buvidal [®] hebdomadaires	Doses de Buvidal [®] mensuelles
2–6 mg	8 mg	–
8–10 mg	16 mg	64 mg
12–16 mg	24 mg	96 mg
18–24 mg	32 mg	128 mg

Buvidal[®] hebdomadaire comparé à la dose journalière de buprénorphine sublinguale⁽¹⁾



Buvidal[®] hebdomadaire comparé avec Buvidal[®] mensuel sur quatre semaines⁽¹⁾



⁽¹⁾ Bayaty M, Linden M, Olsson H, Johnsson M, Strandgarden K, Tiberg F. Pharmacokinetic Evaluation of Once-Weekly and Once-Monthly Buprenorphine Subcutaneous Injection Depots (CAM2038) Versus Intravenous and Sublingual Buprenorphine in Healthy Volunteers Under Naltrexone Blockade: An Open-Label Phase 1 Study. Adv Ther. 2017;34(2):560–575.

TSO : CHLORHYDRATE DE MÉTHADONE

SIROP

- ▶ **Agoniste fort des récepteurs opioïdes μ**
- ▶ **Cadre légal :**
 - ▶ Stupéfiant
 - ▶ Prescription initiale : CSAPA, médecins hospitaliers.
 - ▶ Relais possible au généraliste avec ordonnance relais de la structure.
 - ▶ Ordonnance sécurisée : dosage en toutes lettres / nom de la pharmacie
délivrance pour 7j sauf mention du prescripteur
 - ▶ Durée maximale de prescription : sirop : 14 j / gélule : 28 j
- ▶ **Sirop buvable, flacons 5-10-20-40-60 mg**
- ▶ Durée action 25h, agit en 20-30 min, petit effet pic (2 à 3 h)
- ▶ Détournement difficile
- ▶ **Relation dose-effet (surdose voire overdose possible !\)**
- ▶ **Bilan pré-thérapeutique :**
 - ▶ BU à la recherche d'opiacés (s'assurer de la dépendance aux opiacés)
 - ▶ ECG : QT, torsade pointes
- ▶ **Effets indésirables:** Hypersudation, Constipation, Prise de poids, libido, OMI



TSO : METHADONE GELULE

- ▶ **GÉLULES : 1, 5, 10, 20, 40mg**
- ▶ **Conditions de prescription :**
 - ▶ Addiction aux opiacés stabilisée depuis 1 an,
 - ▶ Posologie du TSO par méthadone sirop stable ou en baisse
 - ▶ Primo prescription hospitalière ou CSAPA à nouveau
- ▶ **Indications :**
 - ▶ Chez les patients diabétiques
 - ▶ Chez des patients alcoolo-dépendants
 - ▶ Chez femmes enceintes
 - ▶ Maniabilité des posologies plus aisée, notamment dans la réduction d'un TSO (dosage 1 mg)
 - ▶ Confort du patient (prise, transport, stigmatisation)



CHOIX THERAPEUTIQUE : METHADONE OU SUBUTEX ?

SUBUTEX ?

- ▶ 1^{er} recours : Facilité d'accès en médecine de ville
- ▶ Moindre risque de surdosage ou overdose
- ▶ Moins contraignant pour des patients insérés (moins stigmatisant)
- ▶ Pas de prise de poids
- ▶ Pas de risque cardio-vasculaire

- ▶ Association avec l'héroïne difficile : prévenir le patient !

- ▶ **Mais risque de mésusage** : sniff, injection, fractionnement

CHOIX THERAPEUTIQUE : METHADONE OU SUBUTEX ??

METHADONE ?

- ▶ Poly consommation, échecs / mésusage sous BHD
 - ▶ Comorbidités psychiatriques et troubles psycho-sociaux lourds
 - ▶ Nécessité d'un suivi plus cadré et régulier en structures spécialisées
 - ▶ Dosage quantitatif possible
-
- ▶ **Mais...**
 - ▶ Risque d'overdose
 - ▶ Allongement du QT
 - ▶ Prise de poids



TSO : modalités d'initiation

- ▶ Diagnostic de dépendance aux opiacés
- ▶ Bilan pré-TTT le cas échéant
- ▶ Attendre l'apparition des signes de manque
- ▶ Prévenir le patient des difficultés
- ▶ Proposer TTT symptomatiques associé dans les premiers jours
- ▶ Conseils d'utilisation selon TSO : sub-ligual, monoprise, repas
- ▶ Choix de la fréquence de dispensation avec le patient
- ▶ Vérifier la négativation des opiacés urinaires et présence TSO
- ▶ Mésusage : expliquer et repérer : poser la question systématiquement !

TSO : 3 phases thérapeutiques

- ▶ **Initialisation / Induction 10-14 jours : une posologie efficace et un patient stabilisé**
 - ▶ J1 a + J1 b = J2
 - ▶ J2 a + J2 b = J3a ...
- ▶ **Adaptation** : réévaluations rapprochées au début / 24-48h (+ soutien tél), repérage des signes de manque / craving ou de surdosage, puis se laisser le temps... jusqu'à la dose efficace
- ▶ **Stabilisation puis phase d'entretien, plusieurs semaines à plusieurs années:**
 - ▶ Co-addiction/ co-sevrage
- ▶ **Phase de réduction (voire d'arrêt), durée indéterminée :**
 - ▶ Accord du patient / projet
 - ▶ Diminution lente et progressive par paliers / réévaluation des symptômes de manque / craving
 - ▶ Repérage des coaddictions / des vases communicants

SEVRAGES COMPLEXES

- ▶ Comorbidités somatiques
- ▶ Comorbidités psychiatriques
- ▶ Co-addictions
- ▶ Sevrages multiples
- ▶ Comorbidités sociales
ou judiciaires



Comorbidités somatiques IRENALE / IHC

METHADONE	BUPRENORPHINE
Métabolisme hépatique Élimination urinaire	1er passage hépatique Glucuroconjugaison Élimination fécales
IRénale : risque accumulation si sévère	IRénale : pas de modification TTTq
IHC : risque de surdosage retardé	IHC : <u>CI</u> : risque accumulation, dépression respiratoire prolongée Naloxone : risque sevrage
REDUIRE LES POSO ESPACER LES PRISES SURVEILLANCE RAPPROCHEE	IRénale : BHD < MTD IHC : MTD > BHD

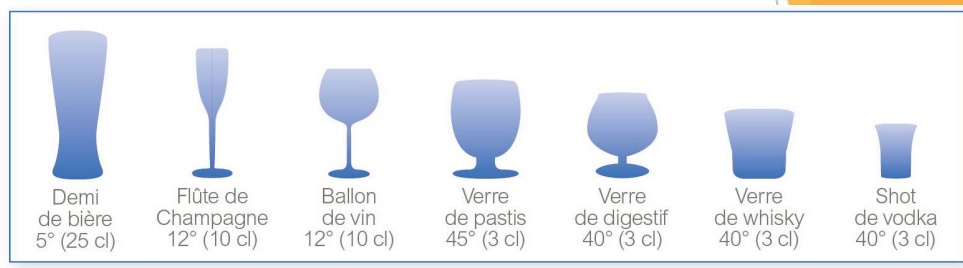
Comorbidités somatiques : douleurs chroniques

MTD	BHD
Agoniste pur récepteurs MU Antagonistes des récepteurs NMDA (Glutamate)	Agoniste partiel MU Antagonistes Kappa
Limite effet de tolérance : maintien d'efficacité Limite l'hyperalgésie morphinique	Sécurité chez pers fragiles Peu sédation Peu constipation Pas CI IRC
Antalgie puissante : 1 mg = 1 mg Morphine IV	1mg = 30mg MEO
Douleurs mixtes : Nociceptives+neuropathiques Douleurs résistantes Oncologie Durée d'analgésie courte 4-8 h = Fractionnement	Nociceptives (voire mixtes) Douleurs modérées à sévères Post op

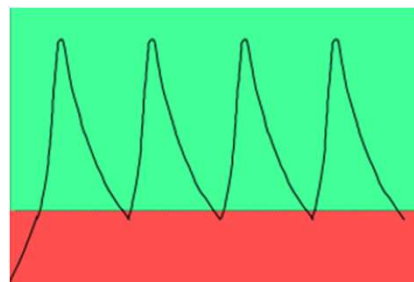
Comorbidités somatiques : douleurs aiguës

METHADONE	BUPRENORPHINE
<u>Courte durée :</u> Ajout co-antalgiques Augmentation de poso Ajout de morphiniques	<u>Courte durée :</u> Ajout co-antalgiques Augmentation de poso Ajout de morphiniques haut dosage
<u>Longue durée :</u> Augmentation de poso Fractionnement Relai vers morphinique plus maniable	<u>Longue durée :</u> Augmentation de poso Fractionnement Switch vers morphiniques

IMPACTS DES POLYADDICTIONS SUR LES TSO : ALCOOL



- ▶ **Pharmaco : effets cumulatifs sur SNC**
 - ▶ Dépression respiratoire
 - ▶ Sédation, ralentissement (coma)
- ▶ **Compétition métabolique (hépatique) MTD > BHD :**
 - ▶ OH aigu : ralentit dégradation : accumulation : OD
 - ▶ OH chronique : inducteur enzymatique : réduit efficacité
 - ▶ Risque fractionnement
 - ▶ Montagnes russes addictogènes



IMPACTS DES POLYADDICTIONS SUR LES TSO : ALCOOL

▶ Comportemental :

- ▶ Rend évaluation des posologies TSO difficile (clinique)
- ▶ Désinhibition, impulsivité, altération jugement
- ▶ Oubli, inobservance
- ▶ Ecart / Rechute

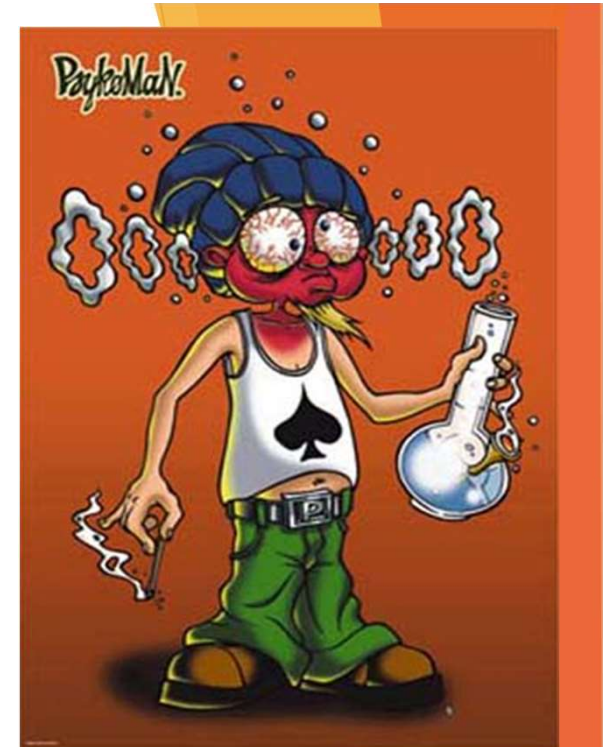
▶ RDRD :

- ▶ OH = variable d'ajustement du manque opiacés :
nécessite adaptation posologique

IMPACTS DES POLYADDICTIONS SUR LES TSO : THC

- ▶ **Pharmaco** : effets cumulatifs SNC
 - ▶ Dépresseur : Respiratoire , sédation, Tb Cognitifs
 - ▶ Tb Coordination (AVP, AT)
 - ▶ Interaction pharmaco : accumulation MTD

- ▶ **Clinique:**
 - ▶ Augmente Sd amotivationnel
 - ▶ Inobservance : augmente risque de rechute
 - ▶ Diminue effet stabilisateur TSO, risque décompensation psy
 - ▶ Atténue signes de manque opiacés : risque de sous dosage



IMPACTS DES POLYADDICTIONS SUR LES TSO : COCAINE



▶ Pharmacologie :

- ▶ Pas de compétition métabolique directe
- ▶ Stimulation dopaminergique et noradrénergique (VS dépression SNC)

▶ Risque Cardio-Vasculaire :

- ▶ MTD : allongement QT
- ▶ Cocaine : Tachycardie, HTA, IDM, TR
- ▶ Association : TR, risque arrêt cardiaque, mortalité accrue

IMPACTS DES POLYADDICTIONS SUR LES TSO : COCAINE

▶ Clinique / thérapeutique:

- ▶ Augmente tolérance : augmentation dose, risque OD
- ▶ Masque le risque OD
- ▶ Augmente le craving global, la dépendance croisée

▶ Parcours de soins :

- ▶ Risque psy : instabilité, épisode de décompensation aigue, hospitalisation, Tb Cognitifs
- ▶ Risque d'inobservance
- ▶ Risque de rechute opiacés



Comorbidités psychiatriques :

Les plus fréquemment rencontrées

- ▶ Troubles anxieux
 - ▶ Etats dépressifs
 - ▶ Stress post traumatiques

 - ▶ Troubles de l'humeur et bipolaires
 - ▶ Personnalités Borderline
 - ▶ Schizophrénie

 - ▶ Pathologies duelles : retard de diagnostic, rupture de suivi
- IMPORTANCE MAJEUR DU DEPISTAGE
- Orientation/ Indications des suivis / hospitalisations



IMPACTS DES POLYADDICTIONS / PSYCHOTROPES SUR LES TSO : Benzodiazépines

- ▶ **Pharmaco** : effet additif SNC
 - ▶ Dépresseur respiratoire, sédation, Tb Cognitifs
 - ▶ Baisse tonus musculaire : coma hypotonique
- ▶ **Métabolisme hépatique** : compétition enzymatique
 - ▶ BZD ralentit élimination : accumule MTD>BHD : risque OD
- ▶ **Parcours de soins** :
 - ▶ Inobservance : Risque rechute
 - ▶ Dépendance croisée
 - ▶ Risque de perturber l'évaluation du TSO
- ▶ **RDR** :
 - ▶ ½ vie longue
 - ▶ Éviter l'association à OH



IMPACTS DES PSYCHOTROPES SUR LES TSO : Neuroleptiques / Anti épileptiques / ATD

- ▶ **Pharmaco : additif Dépresseur SNC**

- ▶ Olanzapine, Quétiapine

- ▶ **CV :**

- ▶ HypoTA Orthostatique (alpha-bloquant)
- ▶ Allongement QT (haldol, cyamémazine, quétiapine) : ECG

- ▶ **Compétition métabolique (MTD > BHD) :**

- ▶ Inhibition CYP3A4 (haldol, risperidone) CYP2D6 (ISRS-Na) : accumule MTD
- ▶ Inducteur enzymatique (carbamazépine) : diminue MTD



GROSSESSE ET OPIACES



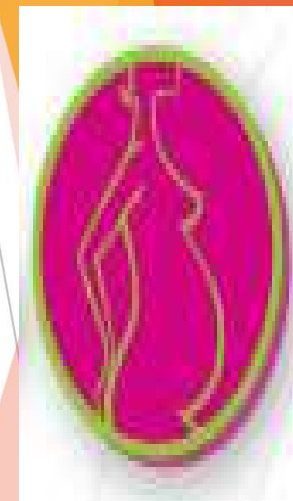
▶ Opiacés:

- ▶ Mère : problème du suivi grossesse
- ▶ Fœtus : anoxie, MFIU, pas de malformations, épisodes de sevrage+++,
- ▶ Enfant : SSNN, trouble attachement mère-enfant

▶ TSO : Pas de CI !!!

- ▶ Souvent la nécessité d'une augmentation des posologies en fin de grossesse
- ▶ Permet une stabilité (évite les épisodes de manque), un suivi pluridisciplinaire
- ▶ RDR, diminue les co-consommations, améliore le lien mère-enfant
- ▶ /!\ BHD + naloxone

▶ Rappeler aux patient(e)s de tenir le produit hors de portée des enfants



PREVENTION DU RISQUE D'OD / RDRD

▶ **Prescription systématique de Naloxone : Antidote Morphinique**

- ▶ **PRENOXAD 0,91 mg/ml** seringue préremplie IM (0,4). AMM adultes.
- ▶ **NYXOID 1,8 mg** pulvérisation nasale. AMM > 14 ans
- ▶ Formation/psychoéducation du patient/de l'entourage
- ▶ Risque remorphinisation

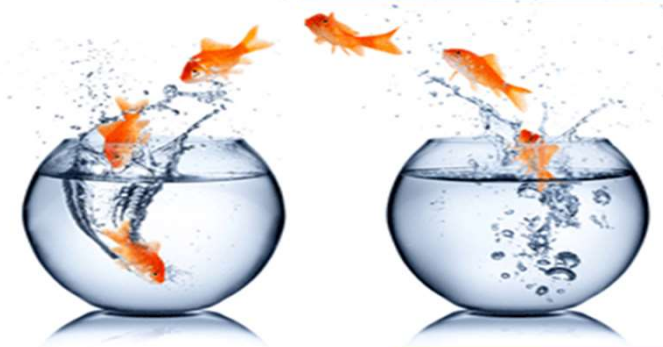
▶ **Addictolytiques + TSO :**

- ▶ **Naltrexone/ Nalméfène** : CI absolue -> SD sevrage ++
- ▶ **Baclofène** : majore les risques de surdosage

POLYADDICTIONS et SEVRAGES MULTIPLES

► Phase aigue :

- Augmente craving global
- Signes cliniques imbriqués
- Sevrage aigu : TTT symptomatiques élevés (BZD/NLP)
- Évolution du tonus et de l'humeur selon la SPA



► Phase de stabilisation :

- Diminution des TTT de sevrage : réémergence de symptômes anxieux, craving
- Réadaptation TSO
- Évaluation psy / neuropsych : indication TTT de fond ?

► Phase de consolidation :

- Prévention de la rechute / TTT addictologique
- Voie finale commune / Vases communicants : repérer les risques de transfert de dépendance
- Prévention OD
- Coordination pharmacie
- Parcours de soins / suivi

POLYADDICTIONS et SEVRAGES MULTIPLES

▶ Outils de soins :

- ▶ Co-construction à chaque étape
- ▶ Hiérarchisation des objectifs (niveau de soins ?)
- ▶ Lieu / Cadre du soin
- ▶ Echelles d'évaluation des symptômes de sevrages :
 - ▶ Cushman, Cows, Handelsman, Craving
- ▶ Réévaluation des posologies à chaque étape
- ▶ Repérage précoce systématique des mésusages
- ▶ ETP patients ciblée
- ▶ Approche pluridisciplinaire, sécurisée

MERCI DE VOTRE ATTENTION !

