



UNIVERSITÉ DE NANTES

DESC d'ADDICTOLOGIE

21 mars 2018



CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE NANTES

# TROUBLES LIES A L'USAGE D'OPIACES

Marie Grall-Bronnec &  
Caroline Victorri-Vigneau

# Plan

- A. Panorama
  - Problématique générale – surveillance
  - Problèmes identifiés
    - Injection
    - Génériques
    - Hyperalgésie
- B. Vignette clinique

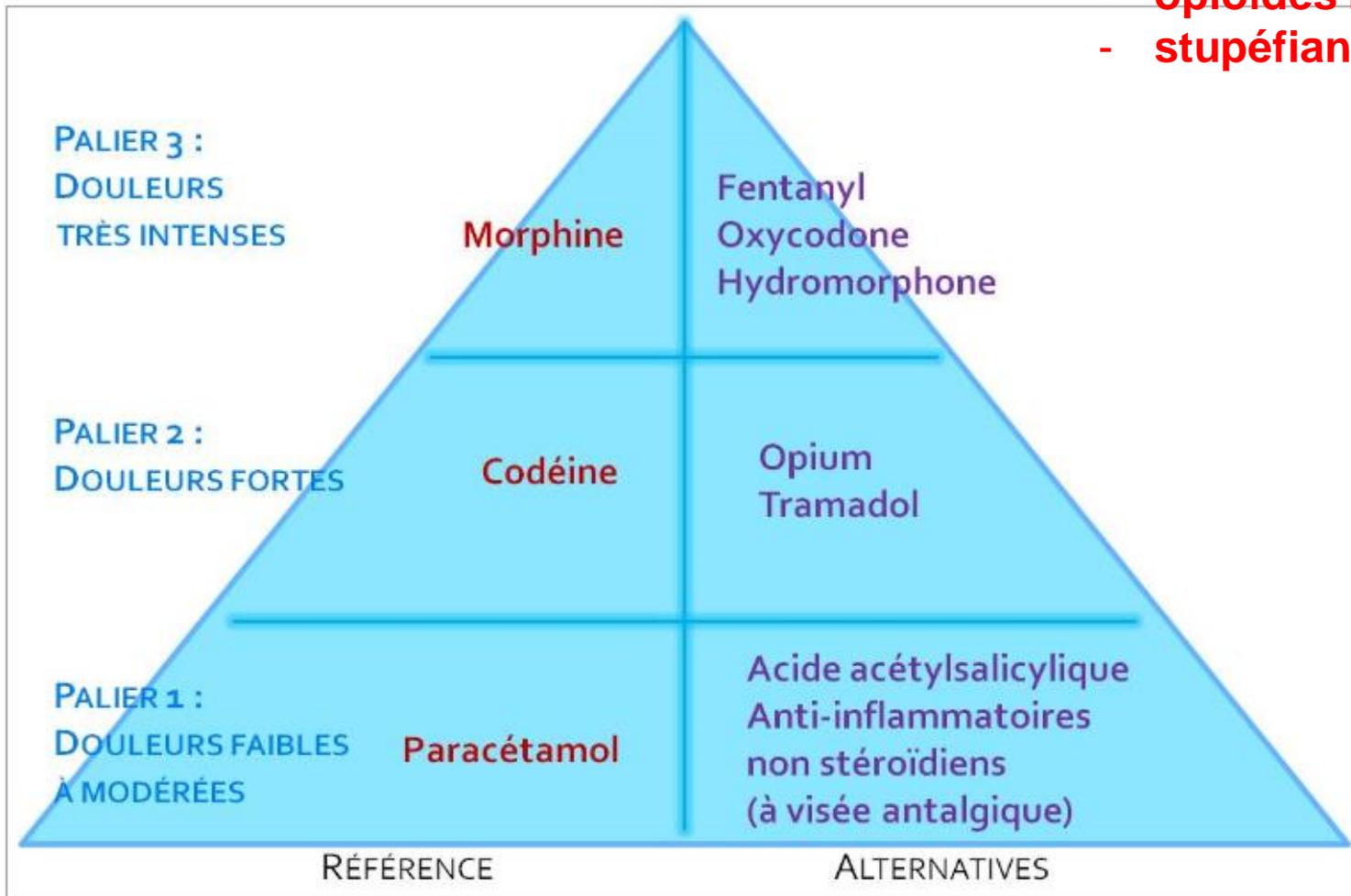
# **A. PANORAMA**

## ***PROBLEMATIQUE GENERALE***

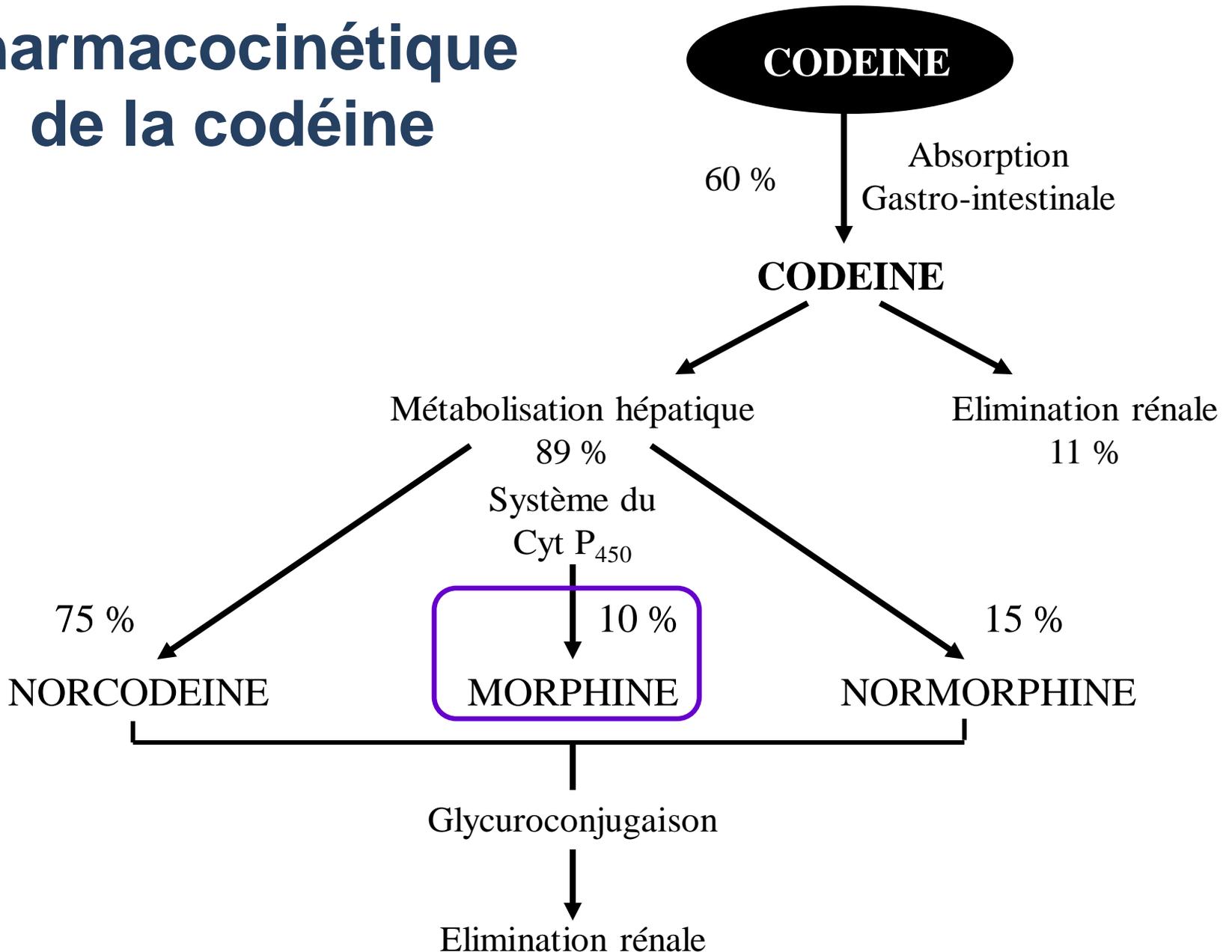


# Situation

- Notion de :**
- **opioïdes faibles**
  - **stupéfiants**



# Pharmacocinétique de la codéine



# Changement de législation

**CI ENFANTS DE MOINS DE 12 ANS**

# Changement de législation

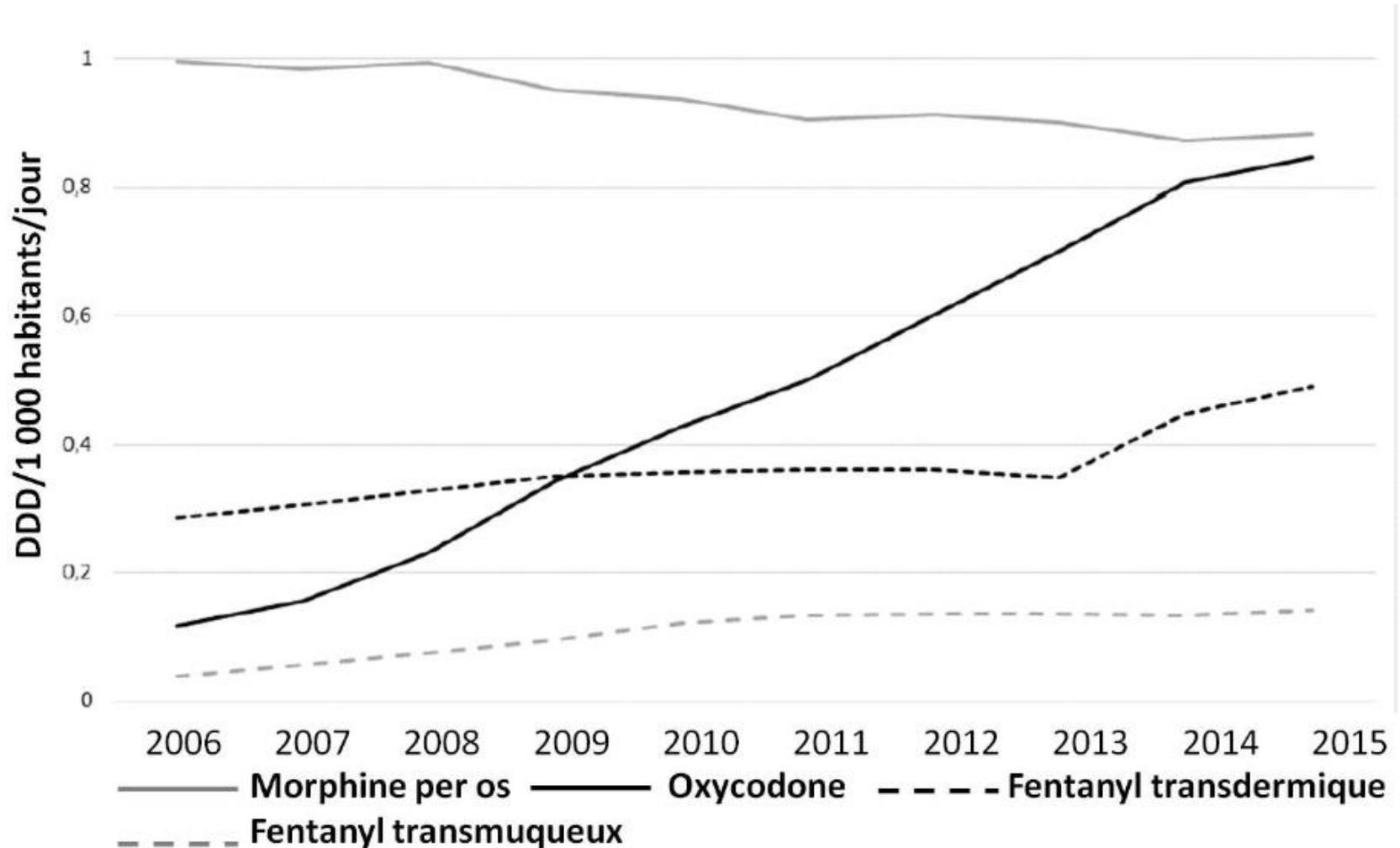
**FIN DE LA DOSE D'EXONERATION**

**NECESSITE DE PRESCRIPTION**

ORIGINAL ARTICLE

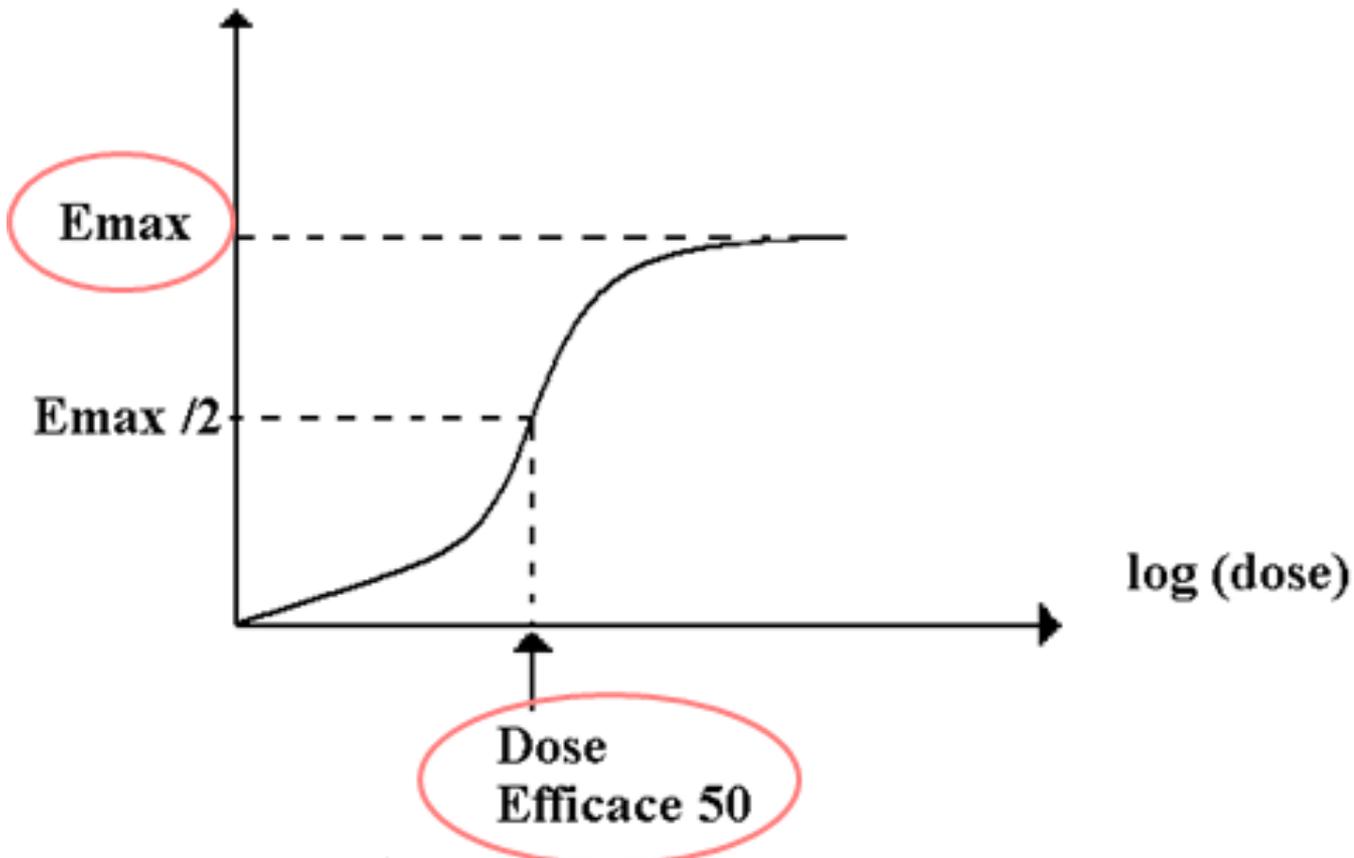
## Trends in Analgesic Consumption in France Over the last 10 Years and Comparison of Patterns Across Europe

Karima Hider-Mlynarz✉ Philippe Cavalié Patrick Maison

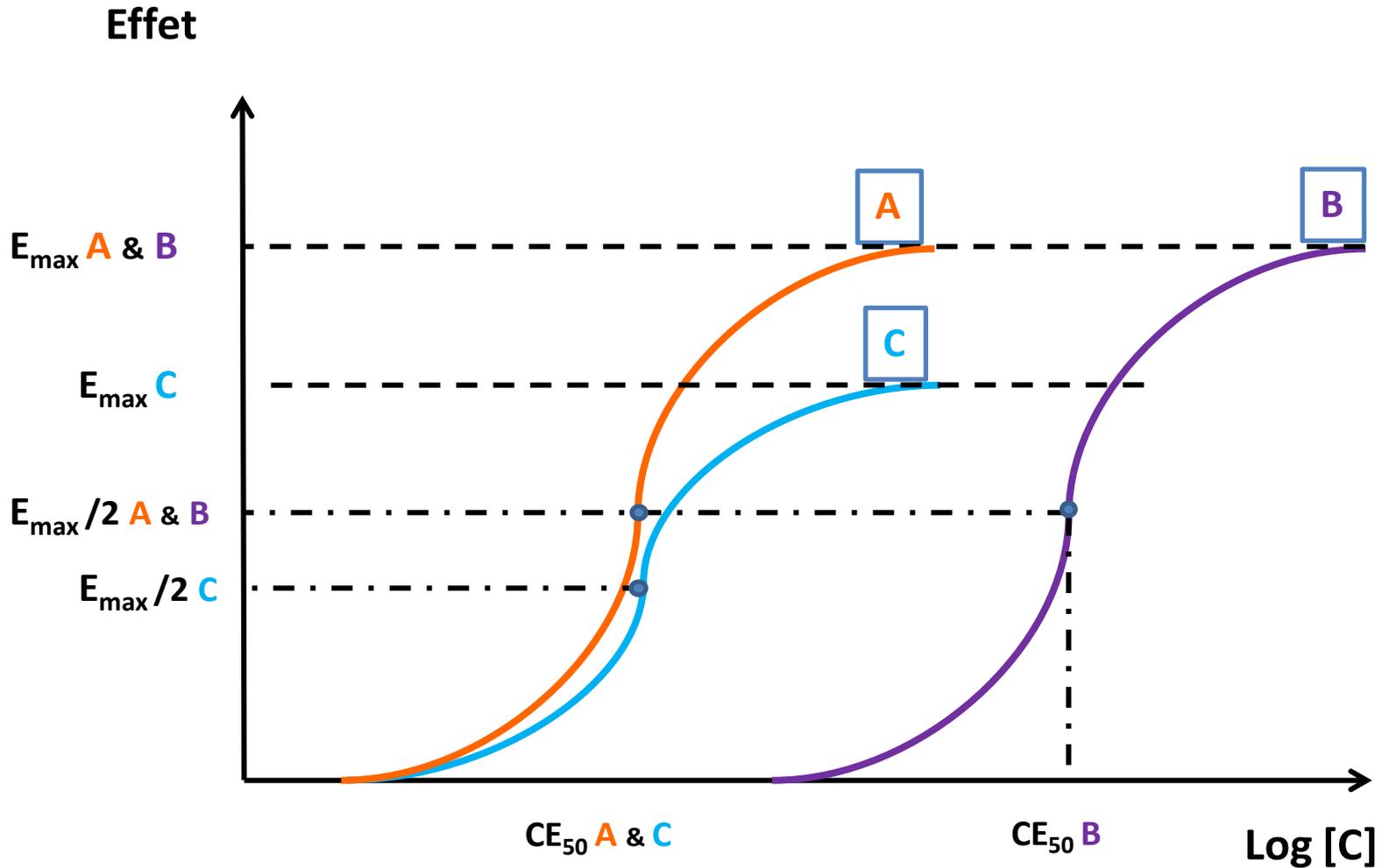


# Puissance des opiacés

- Courbe effet - dose



# A vous de jouer !



# Nouvelles drogues fentanylloïdes

AH-7921\*

Acetylfentanyl  
Despropionyl-2-fluoro fentanyl

Ocfentanil  
o-desmethyltramadol  
Methylfentanyl  
U47700  
Valeryl fentanyl

W-15



# A. PANORAMA

## *PROBLÈMES IDENTIFIÉS*

Injections – génériques – hyperalgésie

# Problèmes identifiés

- Injections : quelles solutions ?
- Génériques : de l'inefficacité à l'EI grave
- Hyperalgésie

# Injections

- Subutex et injections
  - Galénique favorable
  - Dépendance à l'injection
- Penser à la suboxone
  - Quel rationnel ?
- Méthadone : un sirop
- Développement de la gélule de méthadone
  - Quel gélifiant ?

# EXPERT OPINION

1. Introduction
2. Materials and methods
3. Designing a scale
4. Results
5. Discussion
6. Conclusion

## Designing a tool allowing for a standardized assessment of resistance to drug diversion

Caroline Victorri-Vigneau<sup>†</sup>, Cedric Collin, Catherine Messina-Gourlot, Christel Raffournier, Michel Mallaret, Jérôme Besse, Marie-Anne Courne, Nathalie Richard, Véronique Sébille, Philippe Arnaud & participants of expert group of the study\*

\*Collaborators: Nolwen Forbin, Denis Wouessidjewe, Anne-Marie Penser-Lhéritier, Alf Lamprecht, Roger Leverage

<sup>†</sup>*Nantes University Hospital, Institut de Biologie, Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance, Clinical Pharmacology department, Service de Pharmacologie Clinique, Nantes, France*

**Objectives:** Drug diversion is a growing problem in numerous countries. Some laboratories have developed tamper-resistant formulations. The problem for healthcare authorities is now to assess new formulations developed to limit

**Table 3. Drug scores and ranks.**

<b>Drug</b>	<b>Score/34</b>	<b>Rank</b>
Buprenorphine Subutex <sup>®</sup>	5	1
Buprenorphine Generic	5	2
Lorazepam Temesta <sup>®</sup>	7	3
Doxylamine succinate Donormyl <sup>®</sup>	11	4
Clonazepam Rivotril <sup>®</sup>	11	5
Diazepam Valium <sup>®</sup>	11	6
Methylphenidate Ritaline <sup>®</sup>	13	7
Morphine sulfate Skenan <sup>®</sup>	17	8
Methadone <sup>®</sup>	18	9
Zolpidem Stilnox <sup>®</sup>	20	10
Bromazepam Lexomil <sup>®</sup>	20	11
Morphine sulfate Moscontin <sup>®</sup>	22	12
Methylphenidate chlorhydrate Concerta <sup>®</sup>	26	13
Flunitrazepam	27	14
Rohypnol <sup>®</sup>		

# Problèmes identifiés

- Injections : quelles solutions ?
- Génériques : de l'inefficacité à l'EI grave
- Hyperalgésie

# Crushed and Injected Buprenorphine Tablets: Characteristics of Princeps and Generic Solutions

Régis Bouquié<sup>1,2\*</sup>, Laura Wainstein<sup>1</sup>, Paul Pilet<sup>3,4</sup>, Jean-Marie Mussini<sup>5</sup>, Guillaume Deslandes<sup>1</sup>, Johann Clouet<sup>6,7</sup>, Eric Dailly<sup>8,9</sup>, Pascale Jolliet<sup>2,8</sup>, Caroline Victorri-Vigneau<sup>2,10</sup>

1. Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France, 2. EA 4275 Biostatistique, Pharmacopépidémiologie et Mesures Subjectives en Santé, Université de Nantes, Nantes, France, 3. INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), UMR (Unité Mixte de Recherche) 791, Laboratoire d'Ingénierie Ostéo-Articulaire et Dentaire (LIOAD), Université de Nantes, Nantes, France, 4. Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Pôle Hospitalo-Universitaire 4, Nantes, France, 5. Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France, 6. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) Unité Mixte de Recherche en Santé (UMRS) 791, Laboratoire d'Ingénierie Ostéo-Articulaire et Dentaire (LIOAD), Université de Nantes, Nantes, France, 7. Centre Hospitalier Universitaire Nantes, Pôle Hospitalo-Universitaire (PHU) 7, Pharmacie Centrale, Nantes, France, 8. Clinical Pharmacology, Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France, 9. EA 3826 Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des Infections, Université de Nantes, Nantes, France, 10. Pharmacology, Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France

# Problèmes identifiés

- Injections : quelles solutions ?
- Génériques : de l'inefficacité à l'EI grave
- **Hyperalgésie**

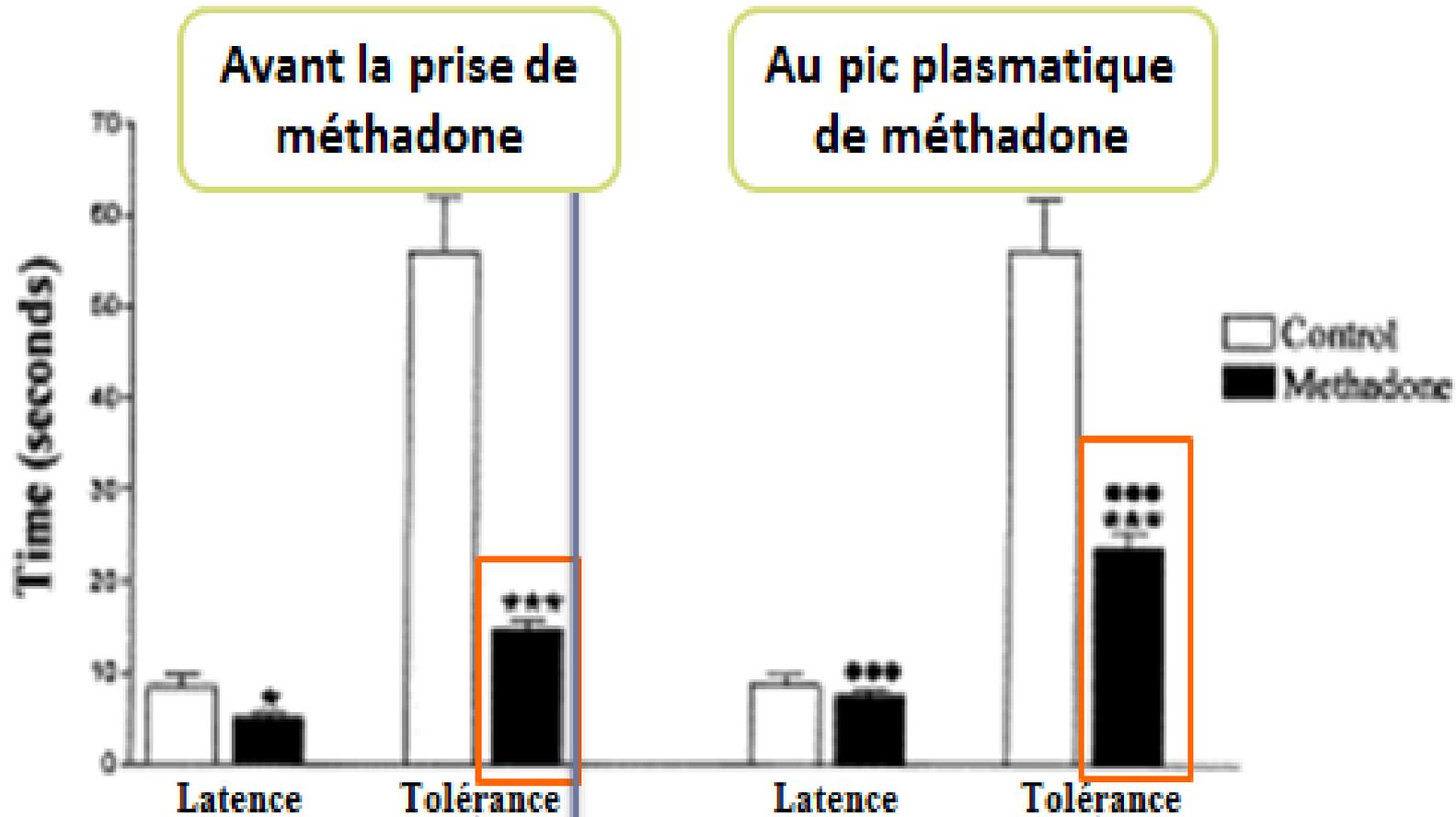
# Hyperalgésie

- Prévalence de la douleur chronique
  - Population générale  $\approx$  20-30 %
  - Patients consommateurs d'opiacés :

Source	Population	Résultats
Jamison et al., 2000	248 patients Programme méthadone	61,3 % douleur chronique
Peles et al., 2005	170 patients Programme méthadone	55,3 % douleur chronique
Barry et al., 2009	293 patients Entrée dans programme méthadone	Parmi les patients ayant des douleurs modérées à sévères : 2/3 douloureux chroniques
Barry et al., 2013	244 patients Entrée dans programme buprénorphine/ naloxone	36 % douleur chronique
Rosenblum et al., 2003	390 patients programme méthadone et 531 patients dépendants alcool et/ou cocaïne	Douleur chronique : 61 % (groupe méthadone) vs 48 % (groupe alcool/cocaïne)

# Données expérimentales

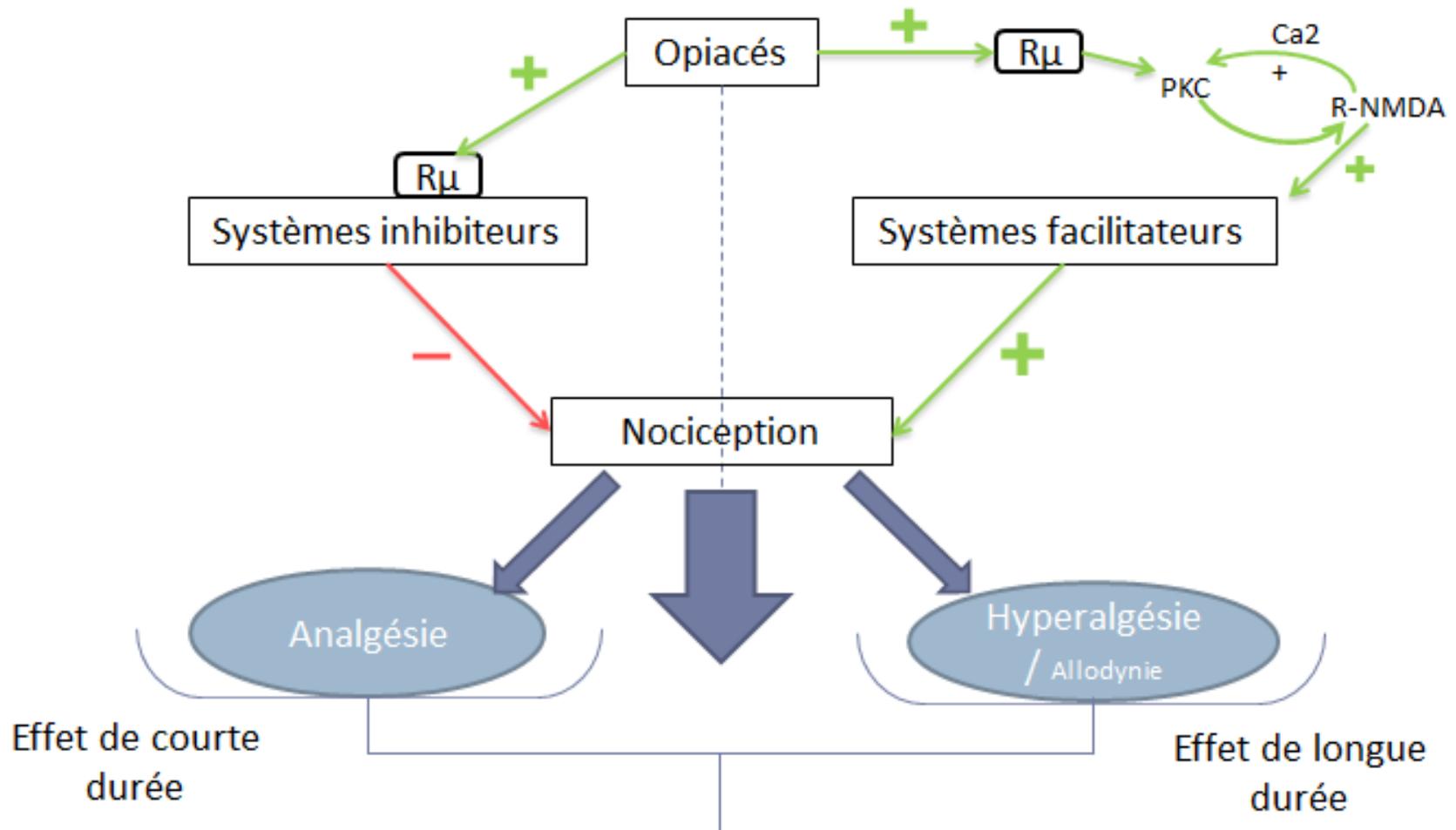
- Objectif : Évaluation des seuils de sensibilité douloureuse chez les patients substitués
- Etude de Doherty et al., 2001
  - 16 patients substitués par méthadone versus 16 témoins
  - « *Cold pressor test* »
  - 2 paramètres : latence, tolérance
  - 2 temps de mesure : avant la prise quotidienne de méthadone (conc. plasmatique la plus basse) et 3h après la prise quotidienne de méthadone (pic plasmatique)



- ▶ Hyperalgésie
- ▶ Hypersensibilité à la douleur qui diminue quand on est au pic de concentration de méthadone

# Hypothèse pharmacologique

- Théorie des processus opposants (Solomon et Corbit, 1974)



## **B. VIGNETTE CLINIQUE**

# La présentation de la vignette clinique

- Homme âgé de 27 ans
- Adressé par son MT pour une dépendance à la codéine

# L'évaluation initiale

## Mode de vie

- Famille :
  - Fils unique
  - Très proche de ses parents
  - Marié, deux enfants
- Travail :
  - Chef d'entreprise dans le bâtiment
  - Entreprise fondée par son père, qui reste très présent malgré sa retraite
  - Conflits au début car « *pas la même vision pour l'entreprise* »
- Études :
  - Bac, puis école de cinéma
  - CAP peinture dans la perspective de reprise de l'entreprise familiale
- Vie sociale :
  - A des amis
  - Peu de loisirs

# L'évaluation initiale

## ATCD

- ATCD psychiatriques :
  - A fait des crises d'angoisse à l'adolescence
  - Se décrit comme anxieux, manquant de confiance en soi, routinier
- ATCD somatiques :
  - Asthme dans l'enfance
  - Allergies
- ATCD addictologiques :
  - Dépendance actuelle à la nicotine
  - Usage actuel d'alcool
  - Usage dans le passé de cannabis
  - Dépendance à la codéine
- ATCD familiaux :
  - Père : FDR cardio-vasculaires

# L'histoire du trouble

Tempérament anxieux

Crises d'angoisse non traitées

2013

Développement de la dépendance

2015

Toux  
Migraines

Usage de Néocodion

Observe que le Néocodion calme ses angoisses et favorise le sommeil

Dérape vite au niveau de la posologie (codéine : 150 mg/j en une prise)

Apparition des signes de manque en seulement un mois

Augmente la posologie et le nombre de prises (codéine : 300 mg matin et soir)

Envie de changer, tente de se sevrer

Prend RDV

# Evaluation du trouble lié à l'usage d'opiacés selon le DSM-5 (APA, 2013)

	DSM-5
<b>Critères diagnostiques</b>	<b>Troubles liés à l'usage</b>
Tolérance	X
Sevrage	X
<i>Craving</i>	X
Désir permanent/efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance	X
Usage plus important ou sur une période de temps plus longue que prévu	X
Importance du temps consacré à l'usage de substances	X
Incapacité à remplir ses obligations	
Usage dans des situations à risque	X
Problèmes sociaux/interpersonnels liés aux substances	
Néglige des activités importantes au profit de la substance	
Problèmes psychologiques/physiques liés à l'usage de substances	X

Seuil diagnostique

Trouble léger : 2-3  
 Trouble modéré : 4-5  
 Trouble sévère ≥ 6

# Conséquences négatives

## Ce qu'il aimerait ne plus ressentir

- Représentations négatives de soi (consommateur de drogue)
- Perte de temps (rituel du tour des pharmacies)
- Fatigue
- Envahissement psychique
- Signes de manque (nervosité, douleurs musculaires, sueurs)

# Déterminer un objectif de soin

## Evaluer la motivation au changement

- Quels sont les avantages et inconvénients de la poursuite de la consommation ?
- Quels sont les avantages et inconvénients du changement ?
- Faire une balance décisionnelle
- Renforcer la motivation **intrinsèque**



## Laisser le choix au patient

- Abstinance ou contrôle ?
- Sevrage ou substitution ?
- Objectifs personnels, réalistes, réévalués et adaptés au fil du temps



## Se situer dans une perspective de réduction des risques et des dommages



# Choix initial d'un sevrage brutal

## Choix décidé selon son expérience et les informations reçues

- Ne souhaite pas de TSO : pense être capable de se sevrer
- A déjà tenté sans succès le sevrage progressif : échec
- Souhaite essayer un sevrage brutal : prescription de médicaments symptomatiques



CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE NANTES



Dr S. PRETAGUT  
Chef de service



Service d'addictologie et de psychiatrie de liaison  
(Soins, enseignement - recherche)  
Pôle hospitalo-universitaire psychiatrie et santé mentale  
Chef de pôle : Dr W. MARTINEAU

Psychiatrie et Santé Mentale  
Service d'Addictologie  
Docteur S. PRETAGUT  
Hôpital Saint-Jacques  
85, rue Saint-Jacques  
44093 NANTES Cedex 1  
Tel. 02 40 84 61 18

N° RPPS  
10030513579  
Tel 02 40 84 61 16/02 40 20 66 40  
Fax : 02 40 84 61 18/02 40 20 66 41

Nantes, le 15/12/15

Dr J. CHOLET



he [Redacted]

1) <sup>bolus</sup> Paralésamol 1 g = 1 g toutes les 6 h.

Dr M. GRALL-BRONNEC



2) <sup>symfon</sup> phloroglucinol déhydrate cp = 1 cp matin  
midi et soir

Dr S. LAMBERT



3) <sup>Tercan</sup> cyprohémiazine 25 mg cp = 1 cp matin,  
midi, 2 cp soir.

Dr B. ROCHER



(1 <sup>TRIPPLICATA</sup> 2 cp en + A bolus =  
anxiété tension nerveuse - insomnie).

Pr J.-L. VENISSE



4) <sup>bolus</sup> loperamide = 1 cp A toutes les 4 h.  
ASP 10 jours.

Autre médecin prescripteur  
Nom :  
Fonction :  
N° RPPS :

Cette ordonnance doit être utilisée exclusivement pour les prescripteurs de médicaments

CHU - Hôpital Saint-Jacques  
85, rue Saint-Jacques - 44093 Nantes Cedex 1

4

# Choix alternatif d'un TSO

## **Bilan du sevrage brutal, avec prise de médicaments soulageant le syndrome de sevrage**

- A fait deux tentatives
- Reprise de la consommation au bout de 4 jours seulement en raison des signes de manque (nervosité, insomnie, surtout la nuit)
- Accepte un TSO

# Le choix de la molécule

## BUPRENORPHINE (+/- NALOXONE)

Agoniste partiel des récepteurs  $\mu$ , antagoniste des récepteurs  $\kappa$  et  $\sigma$  ;  
Médicament inscrit sur la liste 1, mais suivant en partie la réglementation des stupéfiants ;  
Forme sublinguale ;  
Prescription par tout médecin, sur ordonnance sécurisée ;  
Après confirmation de la prise d'opiacés (recherche de toxiques urinaires) (non obligatoire, mais conseillée) ;  
Prescription pour 28 jours max, délivrance pour 7 jours max ;  
Nom du pharmacien noté sur l'ordonnance, rédigée en toutes lettres ;  
Risque de mésusage : intérêt de la Suboxone<sup>®</sup> ou de la méthadone.

## METHADONE

Agoniste des récepteurs opiacés ;  
Médicament stupéfiant ;  
Forme orale ;  
Prescription initiale de la forme sirop, réservée aux médecins exerçant en CSAPA, à l'hôpital ou en milieu pénitentiaire, sur ordonnance sécurisée ;  
Après confirmation de la prise d'opiacés (recherche de toxiques urinaires) (obligatoire) ;  
Prescription pour 14 jours max, délivrance pour 7 jours max ;  
Nom du pharmacien noté sur l'ordonnance, rédigée en toutes lettres ;  
Prise conseillée du TSO sur place au CSAPA ou pharmacie en phase de stabilisation ;  
Relais possible vers MG quand patient stabilisé, indiquer son nom sur l'ordonnance ;  
Prescription de la forme gélule pour les patients stabilisés depuis 12 mois, avec primo-prescription par un médecin exerçant en CSAPA, à l'hôpital ou en milieu pénitentiaire (prescription pour 28 jours max, délivrance pour 7 jours max).

# Choix de la BHD

## Initiation de la buprénorphine

- Posologie de départ à 2 mg/j, QSP 7 j
- Informations d'usage relatives au traitement



TRIPLICATA

CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE NANTES



Dr. P. PRETAGLUT  
Chef de service



PHUS - Psychiatrie et Soins  
Service d'addictologie  
Docteur M. GRALL-BRONNEC  
Hôpital Saint Jacques  
85 rue Saint Jacques  
44093 NANTES Cedex  
Tél. 02 40 84 61 16

Service d'addictologie et de psychiatrie de liaison

(Soins - enseignement - recherche)

Pôle hospitalo-universitaire psychiatrie et santé mentale

de pôle : Dr W. MARTINEAU



Tél 02 40 84 61 16/02 40 20 66 40  
Fax : 02 40 84 61 18/02 40 20 66 41

Nantes, le 17 janvier

deux tripliquata  
nulle autre.

Dr J. CHOLET



Re [redacted] le [redacted]

Supra morphine Haut Dosage = Deux

Dr M. GRALL-BRONNEC



milligrammes par jour en une  
fois au binaquale

Dr S. LAMBERT



Débuter quotidienne aux pax sur  
place à la plus de Biotof  
(M. MOREAU).

Dr B. ROCHER



ordonnance valable un semaine  
(du quatre au vingt janvier  
inclus).

Pr J.-L. VENISSE



Débuter la ttt qd signes de  
manque sont présents.

Autre médecin prescripteur

Nom :  
Fonction :  
N° RPPS :

Cette ordonnance doit être utilisée exclusivement pour les prescripteurs de médicaments.

CHU - Hôpital Saint-Jacques  
85, rue Saint-Jacques - 44093 Nantes Cedex 1

# Choix de la BHD

## Effacité et tolérance

- Evaluation à J7 :
  - *Signes de manque ?*
  - *Craving ?*
  - *Compensation ?*



Ajustement posologique ?



CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE NANTES



N° FINISS  
44000289

Service d'addictologie et de psychiatrie de liaison  
(Soins - enseignement - recherche)  
Pôle hospitalo-universitaire psychiatrie et santé mentale  
Chef de pôle : Dr W. MARTINEAU



N° RPPS  
10000513571  
Tél 02 40 84 61 16/02 40 20 66 40  
Fax : 02 40 84 61 10/02 40 20 66 41

TRIPPLICATA

TRIPPLICATA

Dr S. PRETAGOUT  
Chef de service



N° RPPS  
1002573794

Nantes, le dix-neuf janvier

deux mille seize.

Dr I. CHOLET



N° RPPS  
1010283562

M. [redacted] à [redacted]

Suprénorphine Haut Dosage = Trois

grammes par jour en une prise

sublinguale

Dr M. CRALL-BRONNEC



N° RPPS  
1002587515

Débitaire quotidien avec une

pièce à la Plu de Biolabo

(Horam).

Dr S. LAMBERT



N° RPPS  
1000258748

ordonnance valable du vingt-et-un

janvier au trois février inclus.

Dr B. ROGER



N° RPPS  
100440326

Pr J.-L. VENISE



N° RPPS  
10025824425

Autre médecin prescripteur

Non :

Fonction : \_\_\_\_\_

N° RPPS : \_\_\_\_\_

Cette ordonnance est à utiliser exclusivement pour la prescription de médicaments.

CHU - Hôpital Saint-Jacques  
85, rue Saint-Jacques - 44093 Nantes Cedex T

# Suivi au long cours

## Consultation mensuelle

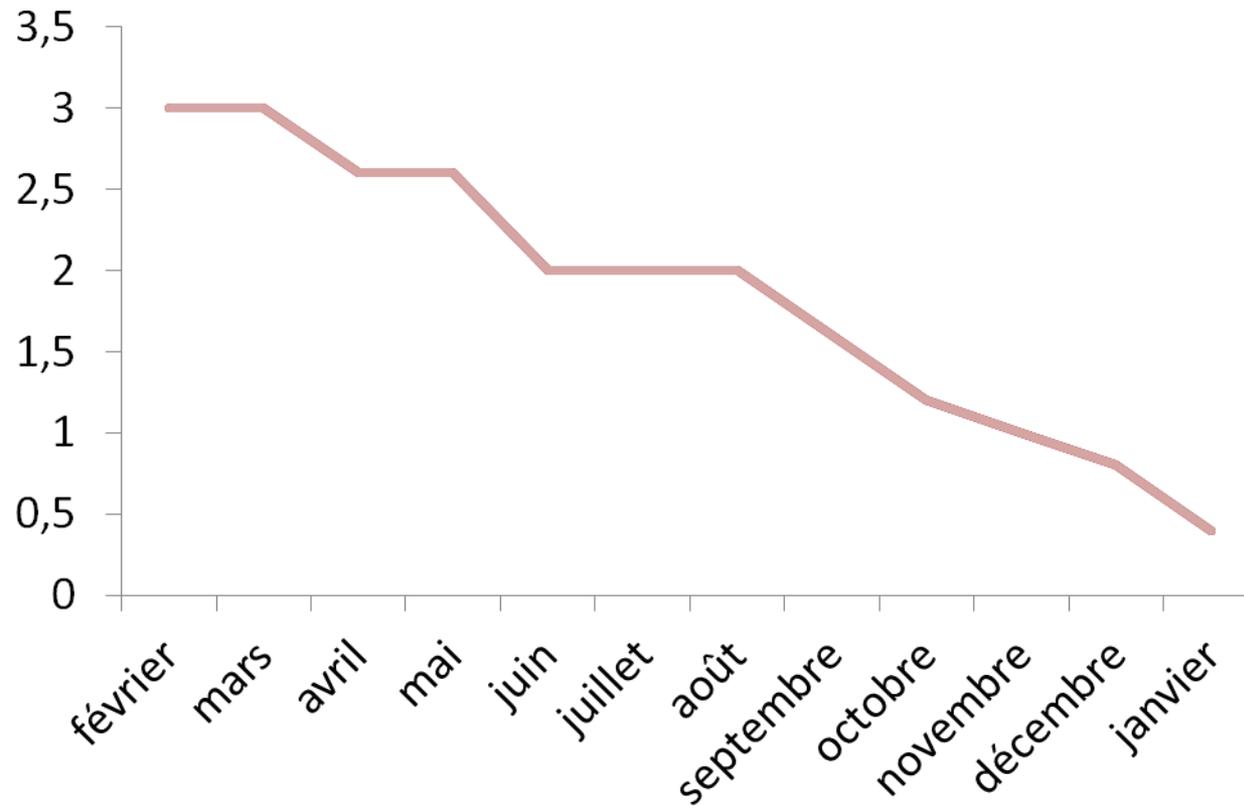
- Approche psychothérapeutique :
  - Soutien
  - Prévention de la rechute (repérage des SAR, stratégies pour y faire face, gestion des émotions, résolutions de problèmes)
- Approche médicamenteuse :
  - RO, avec vérification de l'efficacité et de la tolérance
  - Suivi toxicologique, pour la compliance et l'abstinence
- Approche sociale :
  - Ici, pas de difficulté

# Vers la fin du suivi

## Au bout d'un an à posologie stable (3 mg/j)

- Pas de rechute
- Pas de *craving*
- Confiant dans sa capacité à commencer la décroissance  
(« *c'est le bon moment* »)

# Aller au rythme du patient



1

EVALUATION DU PATIENT

**Trouble addictif** (diagnostic et sévérité, parcours, dommages)  
**Comorbidités** (addictives et Ψ)  
**Evènements de vie**  
**Vulnérabilités et ressources**

2

DEFINITION DE L'OBJECTIF DE SOIN

SUBSTITUTION  
(à privilégier)

SEVRAGE

3

PROGRAMMATION DES SOINS

Volet médical

Volet psychologique

Volet social

Sevrage ambulatoire

Sevrage hospitalier

**En cas de :**  
Echec des sevrages ambulatoires  
Polyconsommations  
Comorbidités  
Nécessité d'une évaluation  
Situations de crises

Instaurer un TSO : BHD plus disponible, méthadone si souhait du patient, inefficacité ou mésusage de la BHD, comorbidités en particulier addictives, désinsertion sociale, etc.  
**Traiter les comorbidités**

Prévenir la rechute

Thérapie de soutien  
Entretien motivationnel  
TCC  
Groupes de soutien

Favoriser la réinsertion

Toutes les situations sauf...

Prise en charge des symptômes de manque

**SYMPTOMES DOULOUREUX**  
- Antalgique (paracétamol)  
- Anti-spasmodique (phloroglucinol)

**SYMPTOMES ANXIEUX**  
- Anti-histaminique (hydroxyzine)  
- Antipsychotique sédatif (cyamémazine)

**SYMPTOMES DIGESTIFS**  
- Anti-nauséux (métoclopramide)  
- Anti-diarrhéique (lopéramide)

ETAPE DU SEVRAGE

Volet médical

Volet psychologique

Volet social

Traiter les comorbidités

Prévenir la rechute

Favoriser la réinsertion

ETAPE DU MAINTIEN DE L'ABSTINENCE