

Intérêt comparatif de la buprénorphine pour le sevrage des opioïdes

Référence

Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002025.pub5

Analyse de

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Question clinique

Chez des patients dépendant principalement d'un opioïde, quel est l'effet de la buprénorphine versus doses dégressives de méthadone, agonistes alpha2 - adrénergiques (clonidine, lofexidine), médicaments à visée symptomatique ou placebo ou différents schémas de buprénorphine dans le traitement d'un sevrage aux opioïdes, en termes d'intensité du syndrome de sevrage, de la durée et de l'achèvement du traitement et des effets indésirables ?

Contexte

Une dépendance à l'héroïne est une source de mortalité prématurée, de contamination infectieuse (virus de l'immunodéficience humaine ou de l'hépatite C), avec des coûts importants relatifs à la santé, à la criminalité, à la rupture de liens sociaux et au travail (1). Un traitement de substitution par méthadone ou buprénorphine peut être tenté pour remédier aux problèmes précités. Cette phase de substitution ne supprime pas les difficultés liées au sevrage aux opioïdes (héroïne ou autre) avec un syndrome de sevrage et une appétence toxicomaniaque intense (craving) (2). Ce craving peut resurgir périodiquement dans les mois suivant la période de sevrage initiale, ce qui justifie une approche plus large qu'un traitement seulement médicamenteux. La comparaison de l'intérêt relatif des différentes approches médicamenteuses proposées pour le sevrage initial versus buprénorphine est fournie dans une synthèse rigoureuse de la littérature récente.

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyses

Sources consultées

- bases de données : Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL Edition 11 de 2016), MEDLINE (de 1946 à début décembre 2016), EMBASE (jusqu'au 22 décembre 2016), PsycINFO (de 1806 à la mi-décembre 2016), Web of Science (jusqu'au 22 décembre 2016) ; sites des études en cours (par exemple ClinicalTrials.gov) ; actes de conférences
- recherche manuelle à partir des références dans les articles
- contact avec les auteurs d'études non publiées ou incomplètes
- y compris les études non publiées en anglais.

Etudes sélectionnées

- RCTs recourant à la buprénorphine (toutes formes d'administration) pour modifier les signes et symptômes de sevrage aux opioïdes, versus comparateur (doses dégressives de méthadone (6 études), agonistes alpha2 - adrénergiques (clonidine, lofexidine, 14 études), médicaments à visée symptomatique (par exemple : benzodiazépine, antiémétique, antispasmodique, analgésique non opioïde) ou placebo et différents schémas de buprénorphine (7 études))

- avec détails sur le type de médicament utilisé et ses doses, sur les caractéristiques des patients inclus et des signes et symptômes de sevrage observés, sur les effets indésirables et le taux d'achèvement du traitement
- exclusion des études avec association de buprénorphine (agoniste partiel) avec un antagoniste (naloxone par exemple)
- inclusion finale de 27 RCTs.

Populations étudiées

- 3048 participants au total des 27 études, dépendant principalement d'un opioïde, entamant un traitement de sevrage
- la majorité des études se sont déroulées en milieu hospitalier
- caractéristiques des patients inclus : moyenne d'âge de 25 à 40 ans pour 21 études ; en général majorité d'hommes, majorité des patients en sevrage d'héroïne (avec ou sans méthadone) dans 17 études ; une dépendance à d'autres drogues est fort variable selon les études et constitue parfois un facteur d'exclusion.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
 - intensité du syndrome de sevrage (score de pic et score moyen sur la durée du sevrage)
 - durée du traitement de sevrage
 - nature et incidence des effets indésirables : distinction (si possible) entre des signes et symptômes de sevrage et des effets indésirables propres aux médicaments utilisés pour le sevrage (par exemple hypotension artérielle, sécheresse de bouche)
 - achèvement du traitement
- critère de jugement secondaire : nombre de participants entreprenant une intervention de (maintien de) sevrage complémentaire
- résultats exprimés en **RR** pour les données dichotomiques ; pour les données continues, calcul des **différences moyennes (DM)** ou **différences moyennes standardisées (DMS)** en cas de méthodes de mesure différentes selon les études
- pour les DMS : 0,2 indique une ampleur d'effet faible, 0,5 une ampleur d'effet modérée et 0,8 une importante ampleur d'effet

Résultats

- Buprénorphine versus méthadone à doses régressives

Intensité du symptôme de sevrage DMS (IC à 95%)	Effets indésirables	Durée moyenne de traitement en jour(s) DM (avec IC à 95%)	Taux d'achèvement du traitement RR (avec IC à 95%)
MA non possible	MA non possible	1,30 jour (-8,11 à 10,72)	1,04 (0,91 à 1,20)

MA : méta-analyse

- Buprénorphine versus clonidine ou lofexidine

Score moyen de sevrage DMS (avec IC à 95%) *	Durée du traitement DMS (avec IC à 95%)**	Achèvement du traitement RR (avec IC à 95%)	Arrêt pour effet indésirable RR (avec IC à 95%)
- 0,43 (- 0,58 à - 0,28)	0,92 (0,57 à 1,27)	1,59 (1,23 à 2,06) NST de 4 (3 à 6)	0,20 (0,04 à 1,15)

* Sévérité de sevrage moindre pour la buprénorphine

** durée de traitement plus longue pour la buprénorphine

- pas de différence dans l'incidence d'effets indésirables
- différents schémas de réduction des doses de buprénorphine : preuves insuffisantes ou résultats divergents selon les critères de jugement ; conclusions non possibles.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la buprénorphine est plus efficace que la clonidine et la lofexidine pour traiter un sevrage aux opioïdes en termes de sévérité du sevrage, de la durée du traitement de sevrage et de la probabilité d'achèvement du traitement.

La buprénorphine et la méthadone semblent d'efficacité semblable mais les données sont limitées. Il est possible que le tableau du sevrage soit différent entre les 2 médicaments et que les symptômes de sevrage disparaissent plus rapidement avec la buprénorphine.

Il n'est pas possible de conclure sur base des preuves actuelles quant à l'efficacité relative de différents modes de diminution de la dose de buprénorphine. Les résultats divergents des études incluses dans cette synthèse suggèrent qu'il peut y avoir de multiples facteurs affectant la réponse au mode de diminution de la dose. Un de ces facteurs pourrait être (ou pas) l'inclusion dans le plan de traitement initial d'un passage à un traitement ultérieur de prévention des rechutes à l'aide de naltrexone. En effet, le recours à de la buprénorphine pour passer à un traitement par naltrexone est un élément digne d'une recherche ultérieure.

La plupart des sujets inclus dans cette synthèse sont des hommes. Aucune étude ne mentionne les résultats rapportés en fonction du sexe, ce qui ne permet aucune analyse de différences pour cette variable. Prendre en compte le sexe comme un facteur pouvant influencer une réponse à un traitement de sevrage constituerait une recherche pertinente pour choisir le type d'intervention le plus approprié pour chaque individu.

Financement de l'étude

Drug and Alcohol Services South Australia et Commonwealth Department of Health and Ageing, Australie

Conflits d'intérêts des auteurs

Aucun lien d'intérêt connu.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs ont réalisé une recherche exhaustive dans la littérature publiée ou non (*voir Résumé*). L'inclusion ou l'exclusion des études n'a été réalisée que par un seul des auteurs mais ses décisions ont été confirmées par les autres chercheurs.

Les auteurs ont analysé les risques de biais dans les études selon la méthodologie de la Cochrane Collaboration (3) : élaboration de la séquence de randomisation, respect du secret d'attribution, insu des participants et chercheurs, insu des évaluateurs, mention (in)complète des résultats, mention (non) sélective des résultats, autres risques de biais.

Ils signalent que 12 études étaient à risque de biais fort élevé dans au moins 1 des 7 domaines explorés. Les auteurs ont également évalué la qualité méthodologique des études (**validité interne** et **externe**) selon le score GRADE.

Interprétation des résultats

La littérature consultée ne montre pas de différence franche entre la buprénorphine et la méthadone pour le sevrage des opioïdes, mais certaines études indiquent que des différences sont possibles, notamment pour le pic des symptômes et signes de sevrage, plus tardif sous méthadone (jour 15) que sous buprénorphine (jour 10), avec aussi des scores moyens plus faibles pour la buprénorphine dans les stades plus tardifs du traitement de sevrage. Un sevrage de rebond pourrait être également

moins fréquent sous buprénorphine à l'arrêt du traitement. Toutes ces constatations devraient être confirmées.

Des preuves de qualité faible à modérée sont apportées d'une efficacité supérieure de la buprénorphine versus clonidine (13 études publiées) (et lofexidine non disponible en Belgique, 1 seule étude publiée) en termes de score de sevrage moindre sous buprénorphine. Une longueur de traitement (de sevrage) plus longue sous buprénorphine n'est pas un obstacle en soi étant donné que ce sevrage médicamenteux doit être accompagné d'une prise en charge plus globale qui pourrait, théoriquement, être plus facile à instaurer si le traitement médicamenteux est plus long. Ceci reste à vérifier. Les données concernant une absence de différence pour les effets indésirables (troubles d'équilibre, sécheresse de bouche et somnolence sous clonidine versus céphalées sous buprénorphine) mais davantage d'arrêts pour effets indésirables sous clonidine sont de trop faible qualité méthodologique pour pouvoir conclure avec certitude. Un achèvement du traitement plus fréquent du traitement sous buprénorphine est prouvé, avec une qualité de preuve modérée. Vu l'ensemble de ces éléments, un traitement par buprénorphine semble donc à préférer versus clonidine.

Les données sont très peu nombreuses concernant un sevrage par buprénorphine après une période de substitution (par méthadone ou buprénorphine). Les données concernant un traitement post « désintoxication » sont rares. Quatre études parmi celles mentionnant des données à ce propos montrent un engagement supérieur pour les patients traités par buprénorphine versus clonidine ou lofexidine. Une étude ne montre pas de différence.

Aucune conclusion n'est possible quant au schéma optimal de dose et de réduction étagée de doses ; les études ont été réalisées dans des contextes différents, avec des résultats hétérogènes, avec ou sans introduction de naltrexone dans un deuxième temps.

Mise en perspective

Comme le soulignent les auteurs de cette méta-analyse, il s'agit ici d'analyser l'intérêt de la buprénorphine versus d'autres prises en charge du sevrage aux opioïdes. D'autres méta-analyses de la Cochrane Collaboration, dont plusieurs réalisées par les mêmes auteurs que celle-ci, ont abordé d'autres traitements dans le cadre de la désintoxication/sevrage aux opioïdes.

- Une synthèse méthodique concernant les agonistes alpha2 - adrénergiques (26 RCTs, 1728 patients) (4) conclut à une efficacité (avec des preuves de qualité modérée) de ces médicaments versus placebo en termes de diminution de la sévérité du syndrome de sevrage (RR à 0,32 avec IC à 95% de 0,18 à 0,57) et d'achèvement de traitement (RR à 1,95 avec IC à 95% de 1,34 à 2,84). Aucune différence significative n'est observée versus diminution de la méthadone (sauf moins d'effets indésirables sous méthadone à dose régressive) mais sur une période limitée à 10 jours.
- Une synthèse méthodique concernant les antagonistes opioïdes avec effet sédatif minimal (naltrexone et naloxone) en association avec un agoniste alpha2 - adrénergique versus alpha2 - adrénergique seul (5) conclut à une « approche faisable » mais sans conclusion claire possible en termes de réduction du délai pour le sevrage ou en termes de passage à un traitement avec le naltrexone.
- Une synthèse évaluant les antagonistes opioïdes avec effet sédatif important (ou une anesthésie) (6) ne montre pas de plus-value de ces traitements versus sédation légère, avec des risques potentiellement importants.
- Une synthèse méthodique évaluant l'intérêt de la méthadone à dose régressive (7) montre une plus-value versus placebo mais ne montre pas de plus-value de ces traitements (avec protocoles fort variables) versus autres traitements actifs (agonistes alpha2 - adrénergiques, agonistes opioïdes, anxiolytiques).
- Une synthèse évaluant les traitements psychosociaux et pharmacologiques pour la désintoxication aux opioïdes (8), en ajout à un traitement médicamenteux (méthadone et buprénorphine) montre l'intérêt de cet ajout versus traitement médicamenteux seul en termes de réduction des arrêts de traitement (RR de 0,71 avec IC à 95% de 0,59 à 0,85), d'usage d'opioïdes durant le sevrage (RR de 0,82 avec IC à 95% de 0,71 à 0,93) et au

terme de celui-ci (RR de 0,66 avec IC à 95% de 0,53 à 0,82 mais les preuves sont de faible niveau) car les limites méthodologiques sont importantes.

- Une synthèse concernant les traitements de désintoxication chez l'adolescent (9) ne parvient pas à une méta-analyse ni à des conclusions (2 études, 190 patients au total).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique de bonne qualité montre l'intérêt de la buprénorphine dans le traitement du sevrage aux opioïdes, intérêt probablement semblable (absence de différence prouvée) à celui de la méthadone à dose dégressive mais supérieur à celui de la clonidine.

Pour la pratique

La RBP de la SSMG (10) concernant l'assuétude aux médicaments ne se prononce pas sur les modalités médicamenteuses de sevrage aux opiacés tout en soulignant l'intérêt d'une approche multidisciplinaire et cognitivo-comportementale des patients consommant des opiacés pour favoriser l'arrêt des opiacés (preuves de faible niveau).

Un GPC étatsunien publié en 2015 (11), mentionne que l'instauration d'un sevrage avec des médicaments est préférable à un arrêt brusque des opioïdes, qu'un traitement d'un syndrome de sevrage avec la méthadone doit être fait en hospitalisation, que la buprénorphine peut être utilisée dans le cadre de la mise en place d'un traitement psychosocial, que sa diminution doit être très lente (plusieurs mois) et que, sur base d'une opinion consensuelle, la clonidine est recommandée. Toutes ces mesures doivent être prises par des personnes expérimentées dans le domaine.

La synthèse méthodique ici analysée montre une probable absence de différence entre la méthadone et la buprénorphine, une probable supériorité de la buprénorphine versus clonidine, sans argument pour associer ces deux derniers médicaments.

Références

1. Mark TL, Woody GE, Juday T, Kleber HD. The economic costs of heroin addiction in the United States. *Drug Alcohol Depend* 2001;61:195-206. DOI: 10.1016/S0376-8716(00)00162-9
2. Tetrault JM, O'Connor PG. Substance abuse and withdrawal in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2008;24:767-88. DOI: 10.1016/j.ccc.2008.05.005
3. Higgins JP, Green S. (Editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>
4. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD002024
5. Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists with minimal sedation for opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD002021.pub4
6. Gowing L, Ali R, White JM. Opioid antagonists under heavy sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD002022.pub3
7. Amato L, Davoli M, Minozzi S, et al. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD003409.pub4
8. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD005031.pub4
9. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Davoli M. Detoxification treatments for opiate dependent adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD006749.pub3
10. Chevalier P, Debauche M, Dereau P, et al. Assuétude aux médicaments. *Recommandations de Bonne Pratique*. SSMG 2009.
11. Kampman K, Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the use of medications in the treatment of addiction involving opioid use. *J Addict Med* 2015;9:358-67. DOI: 10.1097/ADM.0000000000000166