

# LE FLYER

Bulletin de liaison des CSAPA et CAARUD, médecins et pharmaciens d'officine  
impliqués dans l'accompagnement des usagers de drogues et autres conduites addictives,  
services d'addictologie, équipes de liaison et services de soins en milieu pénitentiaire

Septembre 2017

N° 68

- **Editorial** : **page 3-4**
  
- **Baclofène, pour qui et surtout comment ?** **page 5**  
*Collectif de professionnels de santé accompagnant des patients recevant un traitement par le baclofène*
  
- **Naloxone, pour qui, comment et quelle forme utiliser** **page 11**  
*Dr Alexandre REMUS, Bordeaux (33), Aurélie KREISS, Strasbourg (67),  
Dr Béatrice Cheriuh-Pavec, Charleville-Mézières (08), Bernard BERTRAND, Bourges (18),  
Gregory PFAU, Paris (75), Mustapha BENSLIMANE, Paris (75),  
Nadia CERISE, Nancy (54), Pierre CHAPPARD, Villeneuve-la-Garenne (92)*
  
- **A propos d'Acupan© (néfopam)** **page 21**  
*Le comité de rédaction du Flyer et  
Dr Jacques POUYMAYOU, Toulouse (31), Dr Patrick SICHERE, Saint-Denis (93),  
Dr Virginie Piano, Draguignan (83), Pr Daniel ANNEQUIN, Paris (75),  
Dr Stéphane FOULON, Amiens (80), Pr Serge PERROT, Paris (75)*
  
- **Infos brèves 'douleur'** **page 27**
  - ✓ La morphine plus efficace que la prégabaline dans le traitement de la douleur neuropathique. L'association des 2, préférable pour la qualité de vie !
  - ✓ Recommandations de la SFAR sur la douleur post-opératoire
  - ✓ Neuropathie diabétique : plusieurs médicaments disponibles mais des études encore nécessaires
  - ✓ Mise sur le marché de Moventig©, traitement de la constipation induite par les opioïdes
  - ✓ Tramadol : 1 512 effets secondaires graves en 4 ans, à quand l'arrêt de sa commercialisation ?

*Hommage à Jean-Pierre LHOMME*

## Comité scientifique du Flyer

**Rédacteur en chef : Mustapha BENSLIMANE, Paris.**

Comité de rédaction : Pr Claude LEJEUNE (Paris), Pr Olivier COTTENCIN (Lille), Pr Philippe JAURY (Paris), Dr Benjamin ROLLAND (Lille), Dr Béatrice CHERRIH (Charleville-Mézières), Dr Laurent KARILA (Paris), Stéphane ROBINET (Strasbourg), Dr Pierre BODENEZ (Brest), Dr Yves CAER (Saint-Avé), Dr Maroussia WILQUIN (Abbeville), Salomé CAMPOS (Montargis), Dr Jacques POUYMAYOU (Toulouse), Dr Christian LUCAS (Lille).

Comité de lecture : Dr Richard LOPEZ (Saint-Denis), Dr Pierre LAUZON (Montréal), Dr Didier BRY (Avignon), François LAFRAGETTE (Paris), Dr Nelson FELDMAN (Genève), Dr Xavier AKNINE (Paris), Fabrice OLIVET (Paris), Dr Antoine GERARD (Le Puy-en-Velay), Dr Brigitte REILLER (Bordeaux), Dr Jean-Pierre JACQUES (Bruxelles), Dr Olivier POUCKET (Metz), Dr Thierry LEDENT (Carvin), Dr Catherine PEQUART (Paris), Dr Colette GERBAUD (Nice).

Pour écrire à la rédaction du Flyer :

**Mustapha BENSLIMANE  
NOVA DONA  
12, allée Gaston Bachelard  
75014 PARIS**

**E-mail : [revue.leflyer@gmail.com](mailto:revue.leflyer@gmail.com)**

***Liens d'intérêt : Les membres des Comités de rédaction et de lecture du Flyer ne perçoivent aucune rémunération liée à la réalisation du Flyer\*. Les auteurs d'article bénéficiant d'une rémunération pour leur rédaction en précisent la provenance, si tel est le cas. En l'absence d'une telle déclaration, les articles ont été rédigés sans contrepartie financière.***

Les Numéros de la Revue LE FLYER, ainsi que les « Hors-série » et « Spéciaux » peuvent être téléchargés sous format PDF à l'adresse suivante :

**[www.rvh-synergie.org/](http://www.rvh-synergie.org/)**

**\* : Les membres des comités de rédaction et de lecture ainsi que le rédacteur en chef de la revue Le Flyer sont entièrement bénévoles. La revue ne dispose d'aucune ressource provenant de firmes ou de financements publics. Elle est produite à coût zéro, garantie de son indépendance, et son accès est de ce fait gratuit. Les auteurs ne perçoivent aucune rémunération quand ils nous font l'honneur de proposer leurs articles. La reproduction des articles du Flyer et l'impression de tout ou partie des numéros disponibles en format pdf est autorisée sans aucune demande préalable.**

*"En application de la Loi Informatique et Libertés du 6 Janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit auprès de la Rédaction du Flyer"*

Chères lectrices, chers lecteurs.

## **Bon sang, quel été ! Et notamment, un mois de juillet tonitruant concocté involontairement par l'ANSM.**

En effet, c'est au courant de juillet 2017 que l'ANSM décide, sans aucune concertation avec les professionnels de santé engagés en addictologie, de **plafonner la posologie de baclofène à 80 mg/jour**. Et ceci, quelques mois à peine après en avoir permis l'utilisation jusqu'à 300 mg/jour ! Pourquoi une telle volte-face ?

C'est à la lecture d'un travail conjoint ANSM-Inserm-CNAMTS que cette décision a été prise. Le contenu de ce rapport et les conclusions des auteurs n'a pas manqué de générer des commentaires et critiques de toute sorte, allant de l'anonymat des auteurs aux faiblesses méthodologiques.

Ce qu'a réussi à faire l'ANSM et que **personne n'avait pu faire avant**, c'est de fédérer la quasi-totalité du monde de l'addictologie contre elle et sa décision au timing surprenant (*quelques jours avant les grands départs en vacances*). La SFA, des membres éminents de la FFA, la Fédération Addiction et notamment sa branche MG Addiction jusqu'à l'ANPAA. Même quelques figures de l'addictologie, considérées jusqu'alors comme baclo-sceptiques, ont manifesté leur scepticisme quant à cette mesure brutale, mal comprise et pouvant mettre des milliers de patients en difficulté. Il s'agit bien sûr de ces milliers de patients stabilisés ou en tous cas ayant réussi à contrôler leur consommation à des posologies supérieures à 80 mg, assez souvent aux alentours de 120 à 150 mg, voire plus. Les professionnels de santé les accompagnant ont été déboussolés, c'est le moins que l'on puisse dire, par une décision aussi brutale qu'incohérente et surtout incompatible avec une approche de Santé Publique.

Nous avons souvent fait le parallèle entre l'avènement du baclofène et celui des traitements de substitution opiacée il y a maintenant plus de 20 ans, ce qui nous a valu parfois quelques discussions animées avec certains de nos correspondants. La décision brutale de limiter la posologie de baclofène à 80 mg/jour dans le cadre de la RTU pourrait ressembler à la décision de limiter à 60 mg la posologie quotidienne de méthadone, sous prétexte que chaque année des dizaines d'usagers de drogues décèdent d'une overdose, justement occasionnée par cette même méthadone.

Tous ceux qui ont prescrit le baclofène dans des bonnes conditions d'efficacité, et ils sont maintenant nombreux, en milieu spécialisé comme en médecine de ville, savent qu'une bonne partie de leurs patients (*la moitié, voire plus*) pourra réduire sinon contrôler leur consommation d'alcool. Cela exclut bien sûr les prescriptions faites en dépit du bon sens (*en termes d'adaptation de posologie*) et la période d'observation de l'étude (2009-2015) sur laquelle s'est appuyée l'ANSM inclut forcément ce type de prescriptions.

On a donc comparé, dans l'étude ANSM-Inserm-CNAMTS, des populations bénéficiant :

- d'un traitement avec AMM, parfaitement codifié, se prescrivant à posologie fixe (*naltrexone, acamprosate*) et majoritairement en milieu spécialisé, pour des patients inclus dans des trajectoires visant l'abstinence (*sevrage hospitalier préalable, post-cures...*), très motivés et incités à la meilleure compliance qu'il soit possible d'attendre de ces traitements ...
- à une population plus hétérogène de patients suivis principalement en ville, par des médecins pas tous bien formés à la prescription du baclofène, notamment les premières années de la période d'observation (2009, 2010...). Ces patients, demandeurs de baclofène, ne sont pas pour la plupart en quête d'abstinence absolue ! Leur motivation n'est pas toujours maximale et ils n'ont pas tous bénéficié de soutien psychosocial et de prise en charge de leurs comorbidités. La coprescription de psychotropes est d'ailleurs moins fréquente dans cette population...

Pas étonnant que les événements observés, **qui relèvent plus de la co-occurrence que de l'imputabilité**, soient plus nombreux dans la seconde population. Et bien sûr, on ne sait pas quelles sont les consommations d'alcool des patients 'observés' au travers des données de remboursement de l'Assurance-Maladie, pas plus que le devenir à long-terme de ceux qui ont reçu les traitements avec ou sans AMM.

Il nous semble que l'urgence est de :

- **former les médecins à des règles de base concernant la prescription d'un agoniste** comme le baclofène que l'on doit rapprocher de la prescription d'un traitement de la douleur (*agoniste opioïde*) ou encore d'un traitement de substitution opiacée. « *Commencer bas, augmenter doucement, trouver avec chaque patient la posologie qui lui convient avec une balance tolérance efficacité la meilleure qu'il soit* ». C'est ce qu'ont

voulu faire les rédacteurs de l'article « **Pour qui et surtout comment ?** » dont la parution dans ce Flyer avait été programmée bien avant l'été et qui devient d'une redoutable actualité...

- inciter les patients en difficulté avec l'alcool à venir consulter leurs médecins, où qu'ils soient (*en milieu spécialisé ou en ville*) **pour avoir accès à des soins empathiques**, incluant la prescription d'un traitement dont ils sont demandeurs et dans lequel ils mettent de l'espoir... plutôt que de discréditer des approches nouvelles qui, si elles n'ont pas encore été totalement validées par l'ensemble de la communauté scientifique (*ça n'est jamais le cas en addictologie*) ont le mérite de **faire venir les patients dans le soin, souvent pour la première fois...**
- analyser les données pharmaco-épidémiologiques avec **un vrai filtre de Santé Publique** (*ce qui a fait défaut dans l'étude ANSM-Inserm-CNAMTS*), en les mettant en regard des données de comorbidités et de mortalité qui, elles, sont indiscutablement liées à l'alcool,
- mettre sur le marché rapidement **un médicament à base de baclofène, dédié aux patients alcooliques**, avec des dosages adaptés à des posologies variables d'un individu à l'autre,
- **éviter de créer un fossé entre médecins de ville et médecins exerçant en milieu spécialisé**, en imaginant *a priori* où sont les bons et les mauvais prescripteurs pour définir des conditions d'accès au baclofène qui minoreront l'impact de Santé Publique que pourrait avoir un large accès au traitement,
- favoriser les collaborations entre eux plutôt que de les opposer,
- **intégrer les pharmaciens d'officine**. Pour nombre d'entre eux, ils ont su s'investir dans la délivrance des MSO, ils peuvent en faire de même avec le baclofène,
- utiliser **le savoir-faire et l'expérience acquise par les associations de patients** et les médecins prescripteurs de la première heure.

Beaucoup de ces propositions sont directement inspirées de ce qui a été fait, plus ou moins rapidement, avec la population de patients dépendants des opiacés lors de la mise à disposition des médicaments de substitution opiacée avec l'impact en santé publique que l'on connaît désormais. Le combat contre l'alcoolisme, qui représente un défi plus grand encore, mérite qu'on ne perde pas de temps avec des débats stériles et des prises de position péremptoires, ni avec des décisions administratives prises trop rapidement et sans concertation.

L'autre évènement de ce mois de juillet, décidément très riche, est le **retrait de la codéine de la liste des médicaments disponibles sans ordonnance**.

Cette mesure aurait mérité d'être, elle-aussi, discutée avec les professionnels de terrain. Certains pharmaciens se sont étonnés d'une mesure aussi brutale, leur interdisant désormais de délivrer des associations paracétamol-codéine à des patient(e)s qu'ils connaissent bien. D'autres ont évoqué rapidement le problème posé à leurs 'clients' usagers de drogues, auto-substitués par le Néocodion®, parfois depuis plus de 10 ans. Ils ont été rejoints sur ce sujet par des médecins de ville et de centres de soins spécialisés qui ont vu 'débarquer' des usagers en difficulté. Là encore, plus que la mesure elle-même qui mérite un vrai débat (*la codéine est une pro-drogue de la morphine !*), c'est le timing estival et la non-préparation qui est en cause.

Dans ce Flyer de rentrée, nous publions également un article rédigé par des cliniciens de la douleur sur l'**Acupan®**, ce médicament parfois mystérieux (*mode d'action mal cerné, efficacité variable selon les cliniciens interrogés, détournement de voie d'administration institutionnalisés...*) mais, pour certains, tellement utile. Chacun pourra se faire (*ou s'est déjà fait*) son opinion sur le sujet.

Nous ne pouvions pas non plus passer à côté de l'actualité. **2017 est l'année de la mise à disposition des kits de naloxone**. ATU d'abord pour le kit nasal de naloxone, avec une mise à disposition 'contrainte' et finalement peu efficace (*quelques centaines de kits distribués malgré leur gratuité*). Souhaitons que l'AMM de **Nalscue®**, elle-aussi juilletiste (*décidément !*), qui devrait être suivie de celle de Prenoxad®, dans un cadre de mise à disposition le plus large possible (*incluant bien sûr les Caarud*), changent réellement la donne. Dans ce Flyer, un article extrêmement complet et co-écrit par des professionnels expérimentés de la réduction des risques détaille les perspectives d'utilisation des kits de naloxone, quel que soit le mode d'administration et le contexte.

Quelques 'infos brèves douleur', que nos correspondants (*par mail*) ont déjà pu découvrir, terminent ce Flyer 68, qui comme les numéros précédents (*depuis le n° 62*) et à venir, est uniquement disponible (*gratuitement et sans droit de reproduction, d'impression et de diffusion*) sur le site [rvh-synergie.org](http://rvh-synergie.org)

**Mustapha Benslimane et Stéphane Robinet pour la rédaction du Flyer**

Les articles du FLYER reflètent l'opinion et l'expérience de leurs auteurs qui ont souhaité faire partager leurs connaissances dans un souci d'échange des pratiques en matière de prise en charge des conduites addictives et de la douleur. Les articles n'engagent que leurs auteurs.

## Baclofène, pour qui et surtout comment ?

*Dr Philippe Masson, Pont-à-Mousson (54), Pr Christophe Lançon, Marseille (13),  
Dr Richard Lopez, Saint-Denis (93), Dr Didier Bry, Avignon (84), Dr Thierry Jamain, Nancy (54),  
Éric Doudet, Tours (37), Dr Christophe Cutarella, Marseille (13), Dr Jean-Jacques Pik, Beauvais (60),  
Dr Patrick Vogt, Mulhouse (68), Dr Anny Zorn, Strasbourg (67), Dr Benjamin Rolland, Amiens (80),  
Dr Pascal Hamm, Strasbourg (67), Grégoire Caracotch, Besançon (25),  
Dr Béatrice Cherrih-Pavec, Charleville-Mézières (08), Dr Jean Lévy, Charleville-Mézières (08),  
Dr Roseline Chavagneux, Arles (13), Dr André Glibert, Tarbes (65), Dr Véronique Vosgien, Lille (59),  
Dr Pierre Polomeni, Sevran (93), Dr Sylvie Fauvelot, Provins (77), Dr Frédérick Fry, Meulan (78)  
Stéphane Robinet, Paris (75)*

Dépassant avec la même conviction les débats incessants sur l'efficacité du baclofène, comme nous l'avons fait dans un article précédent (« La guerre du baclofène n'aura pas lieu... ») et ignorant l'intrusion dans le débat de trop nombreux médias non scientifiques qui tour à tour se positionnent comme pro ou anti-baclofène (*parfois les mêmes à quelques semaines d'intervalle*), nous livrons ici une nouvelle série de réflexions provenant de la clinique quotidienne et procédant du bon sens !

### Qui peut bénéficier du baclofène ?

La réponse à cette première question nous paraît assez évidente. **En premier lieu** (*mais pas seulement bien sûr*), ceux qui en ont fait clairement la demande, quelle qu'en soit sa construction et son origine (« j'ai lu le livre d'Olivier Ameisen », « je me suis renseigné via les réseaux sociaux »,...). Une publication récente d'un travail mené par une équipe française (encart 1) établit clairement que cette molécule a la capacité à susciter la demande, sinon l'enthousiasme, de patients qui pour la plupart s'adressent à nous pour **une primo-demande de soins** avec, chevillée au corps, la croyance que c'est LA solution pour eux. Des patients qui jusqu'alors ne s'estimaient pas éligibles à une prise en soins et qui placent désormais un espoir dans cette option thérapeutique. Que leur dire ? : « *Non, nous ne savons pas vraiment si ce traitement est efficace...* », « *Les études en double aveugle contre placebo ne sont pas assez concluantes pour que je vous le prescrive...* », « *Revenez quand j'en saurai un peu plus...* », « *Je veux bien vous prescrire un médicament, mais pas celui-là...* ». « *Il n'y a pas encore d'AMM...* »...

(Encart 1) Voici le résumé de cet article, tel qu'il a été publié sur le site du JIM. Il est signé Claire Lewandoski.

#### ***Baclofène, ce sont surtout les patients qui choisissent***

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a autorisé depuis mars 2014, l'utilisation du baclofène chez les patients alcoolo-dépendants en échec des traitements disponibles, par le biais d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU). Le but de cette étude française, menée par l'équipe du CHU de Lille, est de définir le profil des patients qui recherchent un traitement par baclofène en France pour traiter leur alcoolo-dépendance. Une comparaison rétrospective entre les patients demandeurs de baclofène et les patients non demandeurs, a été menée dans une cohorte de sujets suivis en ambulatoire et souffrant d'une dépendance à l'alcool. Tous ont assisté à un premier entretien pour leur traitement dans deux centres d'addictologie entre septembre 2012 et mars 2014. Les données concernant les caractéristiques sociodémographiques, les comorbidités psychiatriques, les dépendances, et l'alcoolo-dépendance ont été recueillies, ainsi que l'objectif initial de consommation et l'observance du traitement à 6 et 12 mois.

Parmi les 289 patients, 107 sont demandeurs de baclofène et 182 ne le sont pas. Les seuls paramètres associés à la demande de baclofène dans les analyses multivariées sont la consommation élevée d'alcool ( $\beta = 15,4$ , intervalle de confiance, IC, à 95 % [0,1830,65],  $p = 0,05$ ), l'objectif initial d'une consommation contrôlée (odds ratio OR = 14,9; IC à 95 % [7,729],  $p < 0,0001$ ), et l'orientation par le patient lui-même (OR = 6,6, IC 95 % [3,712],  $P < 0,0001$ ). **Les demandeurs de baclofène ont huit fois plus de chance d'être auto-référés et naïfs de tout traitement** (OR = 8,8 ; IC 95 % [4,118,9],  $P < 0,0001$ ). **De plus ils sont plus susceptibles de prendre leur traitement à 6 mois** (OR = 3,5, IC 95 % [1,86,7],  $p < 0,0001$ ) **et à un an** (OR = 1,9, IC 95 % [1,13,2],  $p = 0,019$ ).

En France, **la perspective d'une consommation contrôlée d'alcool par le baclofène semble attirer davantage de consultations spontanées que les autres options thérapeutiques, y compris pour les patients dont l'alcoolo-dépendance n'a jamais été prise en charge**. Ces résultats soulèvent la question de savoir si les futures stratégies de santé publique sur l'alcool devraient favoriser de façon plus importante certains aspects du traitement de l'alcool, comme la préférence du patient et les options de traitement.

#### Les références de l'article :

*Simioni N, Preda C, Deken V, Bence C, Cottencin O, Rolland B. : Characteristics of Patients with Alcohol Dependence Seeking Baclofen Treatment in France: A Two Centre Comparative Cohort Study. Alcohol Alcohol. 2016 ; 51 : 664669*  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26988996>



Nous pensons que la seule raison de ne pas prescrire le baclofène à un patient en difficulté avec l'alcool, et qui de surcroît en fait la demande, est une contre-indication stricte connue et reconnue. Cela fait des décennies que **nous contemplons avec une certaine forme de résignation le fossé abyssal entre le nombre de patients avec des troubles liés à l'usage d'alcool et le nombre de patients pris effectivement en charge dans le système de soins** (*médecine générale et spécialisée*).

Il paraît donc urgent de réfléchir à comment accompagner au mieux un patient qui fait la demande d'un traitement par baclofène en éliminant radicalement la question « *comment lui dire non ?* », ce qui pourrait avoir comme conséquence de le renvoyer rejoindre le groupe de ceux qui continueront à subir leur relation problématique avec l'alcool et à surseoir une prise en soins.

Bien sûr, nous ne croyons pas à la pilule miracle qu'ont essayé de nous faire avaler certains journalistes soucieux de faire le buzz avec fortes promesses, non pas électorales, mais pharmacologiques. Nous savons que certains patients ne répondront pas au traitement et au suivi médical ou médico-psychosocial (*selon les cas*) ! Un tiers, la moitié, deux tiers... Dans le pire des cas, cela semble au moins aussi bien, voire mieux, que ce dont on dispose et que nous mettons en œuvre aujourd'hui. Si le traitement avec le baclofène aide le patient à améliorer sa relation avec l'alcool, c'est tant mieux ! S'il ne lui est d'aucune aide, alors c'est peut-être un de ces patients non répondeurs au traitement lui-même, ou insuffisamment prêt, ou encore un patient qui n'aura pas bénéficié **d'un traitement optimal**, à la fois en termes de prescription elle-même ou de prise en charge des comorbidités psychosociales, s'il en avait besoin. Il sera temps alors de lui proposer une autre option ou d'autres approches.

Ce qui nous conduit à évoquer la prescription elle-même et le risque de non-réponse au traitement, non pas par « manque de motivation du patient » (*ce qui est toujours très pratique à invoquer*) mais liée à **l'inadéquation du traitement au besoin du patient**. C'est, comme pour les traitements de substitution opiacée, le besoin du patient et surtout pas la croyance du clinicien (*ou son manque de connaissances*) qui doit conditionner l'adaptation de la posologie.

Bien sûr, d'autres patients, non demandeurs de baclofène, peuvent bénéficier de ce traitement. En fin d'article, nous évoquerons quelques-uns des cas de figure où nous proposons cette modalité de traitement.

## Comment prescrire le baclofène ?

De nombreux protocoles sont disponibles et facilement accessibles mais nous nous attacherons ici à des **principes de base**, applicables par ailleurs à d'autres traitements comme les morphiniques forts pour la douleur sévère ou encore les traitements de substitution opiacée qui nous paraissent relever de la même logique clinique et pharmacologique.

### *Commencer bas, augmenter doucement !*

**Démarrer un traitement à 60 mg de baclofène par jour n'a aucun sens**, comme c'est le cas pour un traitement antalgique à 60 mg de morphine ou un TSO à 60 mg de méthadone (*il s'agit en fait de la posologie moyenne dans l'indication neurologique et celle qui a été testée dans les premières études*). Le risque, dans les 3 cas, est de provoquer des effets secondaires ayant pour conséquence de disqualifier le traitement aux yeux du patient. C'est une possibilité d'abandon du traitement, du soin et une perte de chance pour lui, non de son fait mais d'une qualité de prescription indigente. De surcroît, les patients avec des troubles liés à l'usage d'alcool ne présentent pas (*dans la majorité des cas*) une urgence absolue de réduction à très court terme de leurs consommations ni d'abstinence immédiate et absolue. En effet, contrairement à un traitement de la douleur avec des opioïdes forts, où l'impératif de soulagement rapide s'impose, un traitement par baclofène ne nécessite pas de trouver la 'bonne' posologie en quelques jours.

Donc, rien ne presse et le recul dont on dispose incite à démarrer à une posologie maximale de 10 à 20 mg par jour. Ensuite, **avec l'entière coopération du patient**, celle-ci devra être augmentée très progressivement en évaluant en permanence les effets secondaires, dont l'apparition, nous le savons maintenant, peut nécessiter des pauses dans l'augmentation progressive de la posologie, voire un pas en arrière, avant de reprendre la 'titration'.

Comme exemple, on peut donner ici le protocole proposé dans la 2<sup>ème</sup> version de la RTU :

(Encart 2) Phase de titration - Posologie journalière répartie en 3 prises

De 15 à 30 mg/j                      Posologie initiale : 15 mg/j  
    Augmentation de 5 mg tous les 2 à 3 jours

A partir de 30 mg/j                Augmentation de 10 mg tous les 3 jours jusqu'à apparition de l'effet du baclofène

**Posologie journalière maximale : 300 mg/j**

- Réévaluation régulière de l'efficacité et de la tolérance, afin de déterminer la posologie la plus faible permettant d'obtenir une réponse optimale et une bonne tolérance.
- En cas d'effet indésirable, progression posologique ralentie (plateau d'une semaine).

Arrêt du traitement : arrêt progressif : 1 à 4 semaines, par paliers de 10 à 15 mg tous les 2 jours par exemple.

Discussion du comité (*CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire*)

- Le comité souligne qu'il s'agit d'un schéma donné à titre indicatif qui peut être adapté à chaque patient. La notion de « progressivité » est importante étant donné le risque de survenue d'effets indésirables en cas d'augmentation (ou de diminution) trop brutale de la posologie.
- La question de la titration dans le cadre de la conduite automobile a également été abordée. Actuellement la conduite automobile est contre-indiquée durant la phase de titration. La phase de titration pouvant s'étendre sur plusieurs mois, il est proposé de distinguer la « phase d'instauration » et la « phase de titration ». Une prise en fin de journée peut limiter la survenue d'assoupissements brutaux au volant. Finalement, le sur-risque de somnolence est accru pendant l'instauration du traitement, mais il peut se poursuivre au-delà. Il conviendrait donc d'appeler à la vigilance. La contre-indication à la conduite pourrait être appliquée pendant la phase d'instauration du traitement, la prudence serait préconisée pour la suite du traitement.
- Le libellé nécessite de préciser clairement qu'en cas d'apparition d'effet indésirable le ralentissement de la progression posologique doit être envisagé soit par un plateau soit par un retour à une posologie inférieure.
- Il est souligné que l'arrêt du traitement ne doit pas être brutal, qu'elle qu'en soit sa raison.

### ***Quel rythme de prise ?***

« 1 fois par jour », « matin, midi et soir », « 1 heure ou deux avant les moments où le craving est le plus présent »... En fait, là-aussi, **cela mérite d'être systématiquement adapté à chaque patient !** A lui, avec son médecin, de trouver la combinaison gagnante (*doses et moments de prise*). Le médecin doit au minimum savoir que le pic plasmatique se situe 1h30 à 2h00 après la prise et que la demi-vie est de 5 heures.

Sans prétendre qu'il s'agit de haute-couture, il est évident que ce n'est pas du prêt-à-porter. Nous dirons qu'il s'agit bel et bien de « sur-mesure ». Les traitements qui démarrent à dose fixe (*60 mg par exemple*) ont de grandes chances d'échouer mais, dans ce cas, ce n'est pas la faute du médicaments mais bien de la qualité de la prescription.

C'est un peu ce qui arrive avec les traitements par méthadone à dose fixe. Le taux d'échec imputé alors au patient est la responsabilité de la qualité de la prise en soins et de la prescription. Cela n'empêche pas certains médecins de continuer à prescrire des médicaments de substitution à dose fixe, tout en se posant la question de leur efficacité. Donc ce n'est pas la peine de reproduire cette erreur !

### ***Quelle posologie ?***

Le baclofène est un **agoniste** (*des récepteurs GABA<sub>B</sub>*) comme la morphine et la méthadone (*qui sont des agonistes des récepteurs mu*). Contrairement aux antagonistes (*comme le nalméfène ou la naltrexone, antagonistes des récepteurs aux opioïdes*), **son activité thérapeutique est directement corrélée avec la dose prescrite et la quantité de baclofène qui ira activer les récepteurs GABA<sub>B</sub>.**

La quantité nécessaire et la réponse thérapeutique dépendra très probablement du niveau de tolérance à l'alcool des patients. Celui-ci peut être lui-même lié aux quantités consommées, à l'âge de début de consommation et à la durée d'exposition comme pour la plupart des substances psychoactives et addictives.

Par ailleurs, comme pour beaucoup de médicaments, il peut y avoir des variations interindividuelles entre la dose de baclofène ingérée et les concentrations sanguines et sur les récepteurs. La persistance d'une consommation d'alcool, plus ou moins importante, pourrait, elle-aussi, avoir un impact sur l'adaptation de la posologie.

Tout ceci étant dit, on comprend que toutes les études ayant utilisé le baclofène à doses fixes (*30 ou 60 mg par exemple*) ou avec une recherche de posologie cible (*150 à 180 mg par exemple*) n'ont finalement que peu d'intérêt pour orienter nos pratiques. Ces posologies prédéterminées peuvent convenir à certains, mais ce n'est pas optimal pour aider le plus grand nombre. Pour rester dans la métaphore 'couturière', c'est un peu comme si on habillait un groupe de personnes prise au hasard avec une taille L. Cela conviendra à une partie d'entre elles mais les plus petits et les plus grands seront mal fagotés...

A l'instar des traitements par la méthadone ou la morphine, **la posologie doit donc s'inscrire dans une fourchette la plus large possible. Celle-ci doit être adaptée au strict besoin des patients**, à leurs attentes, à la balance bénéfice-risques et à l'atteinte de leurs objectifs individuels. Elle ne doit surtout pas être influencée par la conviction du prescripteur ou à son manque de connaissances cliniques ou pharmacologiques. **C'est le patient qui doit rester aux commandes de l'adaptation de la posologie !**

Enfin, **l'utilisation de termes comme « bas-dosage » ou « hauts-dosage » qu'on lit encore trop souvent dans les titres des publications doit être bannie.** Elle jette la confusion (« *où est la limite entre haut et bas ?* ») et ne correspond pas aux connaissances que nous avons acquises avec le baclofène et, plus globalement, en addictologie. Nous avons mis des années à bannir le terme « haut-dosage » pour les traitements de substitution, aidés en cela par des médecins suisses (*notamment Jean-Jacques Deglon*). Espérons que cela ira plus vite avec le baclofène.

### *Quel est l'objectif thérapeutique ?*

**Le concept nouveau d'indifférence** qu'Olivier Ameisen a décrit pour la première fois à partir de son auto-observation a fait couler beaucoup d'encre. Il a été décrit à nouveau par d'autres patients qui, à des posologies très variables, ont rapporté ce sentiment de pouvoir choisir de boire ou ne pas boire et de reprendre ainsi le contrôle de leur consommation, avec ou non un désir d'abstinence. Y a-t-il un lien avec la baisse du craving qui a été notée comme significative dans les deux études françaises présentées à Berlin (*Bacloville et Alpadir*) ou s'agit-il d'autre chose ?

Toujours est-il que l'émergence de ce concept a brouillé les cartes puisque les deux objectifs thérapeutiques, bien établis et souvent à tort opposés l'un à l'autre, sont la réduction de la consommation ou l'abstinence. S'agit-il d'une troisième voie ou d'une donnée clinique superposable à la disparition du craving ? Si c'est une troisième voie, alors elle n'a pas été évaluée dans les études Alpadir et Bacloville, puisque celles-ci se sont attachées à mesurer soit le maintien de l'abstinence après sevrage, soit la réduction de la consommation. Si la disparition du craving à une posologie individualisée est synonyme d'indifférence, aucune des 2 études n'a été réellement configurée pour mesurer l'apparition de cette indifférence, **la posologie à laquelle elle survient et auprès de quel pourcentage de patients !**

Tout cela étant dit, nous devons être pragmatiques (*plus que les études en double aveugle contre placebo, dont l'objet est surtout d'obtenir une AMM, moins de nous aiguiller sur les pratiques cliniques à adopter*).

En pratique, les patients viennent nous voir (a) en quête d'abstinence, (b) de réduction de leur consommation ou (c) pour parvenir à l'indifférence ou pour tout autre objectif moins catégorique. On sait aussi que les objectifs peuvent changer en cours de route, une fois, plusieurs fois... A nous de les accompagner au mieux sur ce chemin parfois direct, souvent tortueux. Une re-consommation (*qui n'est pas encore une rechute*) alors que le projet était l'abstinence ne doit pas démobiliser le patient, ni le médecin. Si la consommation est réduite significativement mais qu'elle n'est pas encore en-dessous **des fameux seuils de l'OMS qui ne sont que des valeurs arbitraires** (*remises en cause récemment par l'Inca, encart 3*), c'est que la prise en soins n'est pas optimale ou que ce n'est pas le bon moment. Et, si l'indifférence n'est pas atteinte mais que la consommation d'alcool est significativement réduite, c'est un résultat sur lequel on peut capitaliser dans le cadre d'un suivi à long terme.



(Encart 3) Recommandations sur les conseils à délivrer au grand public en termes de consommation d'alcool  
Santé publique France et l'Institut national du cancer (INCa) – mai 2017

<http://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Avis-d-experts-relatif-a-l-evolution-du-discours-public-en-matiere-de-consommation-d-alcool-en-France-organise-par-Sante-publique-France-et-l-Inca>

Les risques liés à la consommation d'alcool pour la santé au cours de la vie augmentent avec la quantité consommée ;

- à long terme, la consommation d'alcool est une cause de morbidité et de mortalité pour certaines maladies chroniques comme la cirrhose, certains cancers comme ceux des voies aérodigestives, du foie et du sein et certaines maladies cardiovasculaires, comme l'hypertension artérielle (HTA) et l'accident vasculaire cérébral (AVC) ;
- à court terme, la consommation d'alcool est responsable de traumatismes intentionnels et non intentionnels, notamment des accidents pouvant causer des blessures (et la mort dans certains cas), la mauvaise évaluation des situations à risque et la perte du contrôle de soi. C'est en particulier vrai en cas de consommation ponctuelle importante.

Si vous consommez de l'alcool, il est recommandé pour limiter les risques pour votre santé au cours de votre vie :

- de ne pas consommer plus de 10 verres standard par semaine et pas plus de 2 verres standard par jour ;
- d'avoir des jours dans la semaine sans consommation.

Et pour chaque occasion de consommation, il est recommandé :

- de réduire la quantité totale d'alcool que vous buvez ;
- de boire lentement, en mangeant et en alternant avec de l'eau ;
- d'éviter les lieux et les activités à risque ;
- de s'assurer que vous avez des gens que vous connaissez près de vous et que vous pouvez rentrer chez vous en toute sécurité.

**Pour les femmes qui envisagent une grossesse, qui sont enceintes ou qui allaitent** : pour limiter les risques pour votre santé et celle de votre enfant, l'option la plus sûre est de ne pas consommer d'alcool.

**Pour les jeunes et les adolescents** : pour limiter les risques pour votre santé, l'option la plus sûre est de ne pas consommer d'alcool.

D'une façon générale, l'option la plus sûre est de ne pas consommer d'alcool en cas :

- de conduite automobile ;
- de manipulation d'outils ou de machines (bricolage, etc.) ;
- de pratique de sports à risque ;
- de consommation de certains médicaments ;
- de l'existence de certaines pathologies.

Il faut noter qu'on autorise une alcoolémie à 0,5g/l ou à 0,2 g/l pour les détenteurs d'un permis de moins de deux ans, alors qu'il existe un sur-risque entre 0 et 0,5g/l.

Et rappelons-le, il y aura des non-répondeurs ! Non-répondeurs au baclofène, ou non-répondeurs pour le moment ?

***Quels sont les patients qui peuvent bénéficier d'un traitement par baclofène, en dehors de ceux qui nous en font la demande expresse ?***

Nous décrivons ici quelques situations cliniques où la prescription de baclofène nous paraît judicieuse :

- Patients sous MSO (*méthadone* ou *Subutex®*) avec une co-addiction à l'alcool. Dans des cas précis de patients que nous suivons, nous avons noté une nette efficacité pour des patients pour lesquels des doses de 60 à 90 mg ont montré un réel impact sur la consommation d'alcool. Bien sûr, dans ces cas, il est important d'être vigilant sur le risque de dépression respiratoire, le baclofène potentialisant l'effet dépresseur respiratoire des opiacés.
- D'une façon générale, pour des patients avec des consommations de substances illicites, parmi lesquelles peuvent se trouver des opiacés, même occasionnelles (*ex : speedball pour des usagers de cocaïne...*). Les antagonistes opiacés (*nalméfène, naltrexone*) étant contre-indiqués dans ce cas, c'est une bonne indication pour le baclofène.
- On peut y ajouter les patients traités pour des douleurs modérées à sévères avec des opioïdes analgésiques (*tramadol, codéine, morphine, fentanyl...*). Pour eux également, la prescription de nalméfène ou de naltrexone est contre-indiquée. Celle du baclofène est possible.

- Des patients avec des troubles anxieux associés à l'addiction à l'alcool. De nombreux patients, au premier rang desquels Olivier Ameisen lui-même, ont décrit une amélioration de leurs troubles anxieux, avant même de ressentir une baisse de leur craving pour l'alcool.
- Patients en échec avec un premier traitement par nalméfène ou toute autre pharmacothérapie, désirant essayer un autre traitement. Comme il est possible qu'il y ait des patients qui ne répondent pas au baclofène mais répondront à d'autres traitements, l'inverse l'est également.

## Pour conclure

Nous dirons **qu'il n'y a pas d'indications fermées à l'utilisation du baclofène**. Le passage de la RTU version 1 à la RTU version 2 a d'ailleurs confirmé la non-pertinence d'un cadre trop strict et contre-productif de seconde intention. La contre-indication en cas de co-addiction aux opiacés a été elle-aussi supprimée à bon escient.

**Ce sont bien les demandeurs de baclofène qui se sont présentés les premiers dans nos consultations.** Par leur détermination, ils ont ouvert la voie aux cliniciens, aux Autorités de Santé, mais aussi à la firme qui déposera un dossier d'AMM. Ils seront encore nombreux à venir à nous, notamment quand le médicament aura une AMM et qu'il se présentera avec une gamme de dosage plus adaptée. C'est dans cet esprit que nous avons fait un focus sur eux dans la première partie de l'article. Mais bien sûr, nous aurons aussi à le proposer à des patients pour lesquels nous pensons qu'il est adapté ou mérite d'être tenté.

**La population de patients sous MSO, en particulier, mérite qu'on s'y intéresse.** C'est une population déjà suivie en médecine générale ou en milieu spécialisé, contrairement à ceux qui ne consultent pas pour un problème d'addiction (*les quelques millions de français ayant un problème avec l'alcool et pour lesquels on se demande bien comment les faire venir au soin...*). Il y a 150 000 patients sous MSO en France, vus régulièrement par un médecin et parfois une équipe soignante. On évalue généralement à près de 40% la prévalence des troubles liés à l'usage d'alcool dans cette population. C'est donc **près de 60 000 patients qui sont déjà dans 'nos murs'** et qui doivent être sensibilisés aux dommages causés par leurs consommations d'alcool, même si celles-ci leurs paraissent moins 'graves' que les consommations d'opiacés illicites qu'ils ont, en partie ou totalement, arrêtées. Ils ont l'expérience d'un traitement pour une addiction, celle aux opiacés, sur laquelle ils peuvent capitaliser. Pour ceux qui ont l'hépatite C, réduire la consommation est un objectif intéressant pour la santé de leur foie.

**Nous n'avons pas insisté, dans cet article, sur la nécessité d'accompagner le traitement pharmacologique d'un suivi médico-psychosocial, adapté aux besoins des patients,** car nous l'avons fait dans le précédent. Mais bien sûr TCC, soutien social, familial, prise en charge des comorbidités psychiatriques et somatiques et toute autre thérapie validée, proposée et acceptée/demandée par les patients doivent être mises en œuvre à bon escient. Si certains s'en « sortent » uniquement avec le traitement, ils ne peuvent être un modèle pour tous. Tous nos patients n'ont pas la même capacité à s'affranchir de leur relation pathologique avec l'alcool en lisant un livre et en prenant du baclofène. Un grand nombre d'entre eux, notamment parmi les plus en difficulté, nécessitent une prise en soins adaptée qui tienne compte de la dimension plurifactorielle de l'addiction, à l'alcool comme aux autres substances psychoactives.

Et, si le traitement pharmacologique est demandé, proposé, accepté, **il doit être prescrit avec les mêmes standards de qualité qu'on appliquerait à tout autre traitement.** Dans le domaine des addictions, peut-être plus qu'ailleurs, un traitement mal prescrit, baclofène ou autre, se verra disqualifié par le patient, son entourage, voire le médecin lui-même. Le risque d'éloigner du soin un patient et de le décourager pour une longue période est trop grand pour être pris. La difficulté à remotiver un patient à prendre en charge son addiction après un échec ou une rechute est une des difficultés majeures auxquelles nous sommes confrontés dans notre pratique clinique.

## Naloxone, pour qui, comment et quelle forme utiliser ?

Alexandre Remus, Centre Pénitentiaire Bordeaux Gradignan (33)  
Aurélie Kreiss, Argos, SCMR de l'association Ithaque, Strasbourg (67)  
Béatrice Cherrih Pavec, ELSA Charleville Mézières (08)  
Bernard Bertrand, CAARUD le 108 – CSAPA CAET, Bourges (18)  
Gregory Pfau, CSAPA Charonne, Paris (75)  
Mustapha Benslimane, CSAPA-CAARUD NOVA DONA, Paris (75)  
Nadia Cerise, CAARUD L'échange, Nancy (54)  
Pierre Chappard, Président de Psychoactif

L'utilisation de la naloxone dans la prévention des overdoses opiacées n'est pas une idée nouvelle : la molécule, commercialisée pour la première fois dans les années 70, bénéficie d'un large recul d'utilisation, notamment dans le contexte des urgences. Son efficacité en tant qu'antidote aux overdoses opiacée est bien établie [1].

**Au regard de cette utilisation bien établie, l'idée d'une mise à disposition aux usagers de drogues en kit « take-home » est beaucoup plus récente.** Evoquée pour la première fois en 1992, la diffusion des kits s'est faite progressivement, sous l'impulsion d'ONG et de groupes d'auto-support. Les années suivantes ont vu la mise en place, partout dans le monde, de programmes naloxone, déclinés de façon variable selon le pays, la législation et la culture de ceux qui les mettent en œuvre [1].

**En 2014, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a édité des recommandations en faveur d'une mise à disposition large de la naloxone, quelle que soit la voie d'administration (intramusculaire, intraveineuse, intranasale), qui doit s'accompagner systématiquement d'une information des usagers [2].**



En France, la DGS (Direction Générale de la Santé) a préconisé en 2008 la mise à disposition des kits, préconisations confortées l'année d'après par un avis favorable de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotrope de l'ANSM [3]. Mais, c'est depuis 2015 que l'actualité s'est faite plus concrète avec la mise en place de l'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) pour un kit intranasal (NASLCUE® firme Indivior), dont les conditions d'accès restent, pour l'heure (mai 2017), limitées.

**2017 est une année charnière :** plusieurs dispositifs vont être commercialisés. Nalscue® dans le cadre d'une AMM (donc plus facilement accessible, notamment dans les Caarud) et le kit d'Ethypharm, destiné à une administration par voie intramusculaire - Prenoxad®. Nous avons été sollicités par la firme en tant qu'experts pour recueillir un avis sur différents aspects : documents qui seront exigés par les autorités de santé, contours des programmes d'information qui accompagneront la remise des kits ou profil des usagers les plus à même de bénéficier de cet outil de RDR&D.

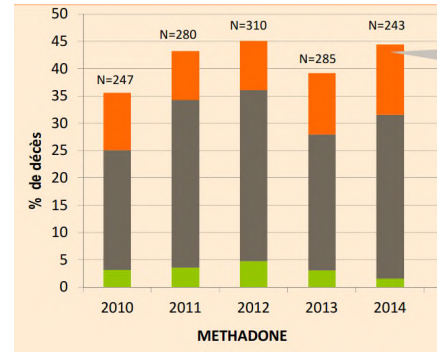
Avec l'autorisation de la firme et de chaque participant réuni au printemps 2017, il nous a paru pertinent de faire part de nos réflexions au plus grand nombre. **La mise en place des programmes naloxone n'en est qu'à ses balbutiements en France et soulève de nombreuses interrogations.**

### Quelques généralités concernant les overdoses

**Dans un rapport récent, l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies) revient sur les 140 000 décès par overdose survenus depuis 1995 (6 000 à 8 000 décès par an), chiffre malheureusement sous-estimé [1].**

**Les opiacés, seuls ou en association, sont les principaux responsables** puisqu'ils sont retrouvés dans 70% des cas. L'héroïne est la plus fréquemment citées, mais l'on retrouve également d'autres opiacés tels que le fentanyl et dérivés de fentanyl (fentanylloïdes), la méthadone ou le tramadol avec des variabilités importantes selon les pays [1].

**En France, le panorama est légèrement différent :** chaque année, le dispositif DRAMES fait un état des lieux de la mortalité par abus de substances. Comme au niveau européen, les opiacés sont retrouvés dans près de ¾ des cas, à ceci près qu'il s'agit la plupart du temps de décès liés à un médicament de substitution opiacée. Sur les 283 décès rapportés en 2013 : 40% concernaient la méthadone et 16% la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) [4].



**Cette mortalité par MSO est à mettre en lien avec la baisse continue de mortalité par héroïne observée depuis plusieurs années, suggérant qu'il ne s'agit pas forcément de décès de patients dans le cadre d'un suivi médical mais plutôt d'usagers,** parfois peu dépendants aux opiacés, et dont l'usage de ces MSO se fait dans une recherche d'effets psychotropes ou de défonce. Il peut s'agir également d'usage après des périodes de sevrage qui rendent les usagers vulnérables aux risques d'overdose, par perte de tolérance. La présence de co-consommations de benzodiazépines ou d'alcool, majorant le risque d'overdose est très fréquente. L'existence de comportements suicidaires dans une population d'usagers, subissant des conditions de vie précaire et présentant fréquemment des comorbidités psychiatriques est aussi parfois en cause.

### Quel intérêt de la naloxone dans la prévention des décès par overdose ?

**Le contexte de survenue des overdoses permet de souligner l'intérêt de la naloxone qui ne se limite pas à ses propriétés pharmacologiques [1].**

- Dans 70% des cas, des personnes sont présentes et en capacité d'agir (pairs ou membres de la famille pouvant appeler les secours ou prodiguer les gestes d'urgence par exemple) ;
- La survenue d'une overdose n'est pas immédiate. Elles sont souvent progressives (installation sur une période de 2 à 3 heures), des signes d'alertes pouvant être observés précocement.

**Plusieurs circonstances peuvent laisser penser à une overdose [5] :** personne inconsciente avec présence de drogues, de matériel d'injection ou de boîtes de médicament à proximité... Les signes cliniques d'une overdose opiacée les plus caractéristiques étant :

- Personne inconsciente ou forte somnolence ;
- Absence de réaction à la parole, à des bruits forts ou quand on tente de la réveiller ;
- Respiration faible (inférieure à 12 battements par minute), irrégulière ou absente ;
- Lèvres bleues ;
- Pâleur ou peau bleue ;
- Pupilles très resserrées (dites en tête d'épingle) ;
- Production de sons divers (gargouillis, ronflements, sons étouffés).

**Cependant, quand les usagers sont interrogés, il leur est parfois difficile de faire la distinction entre les effets recherchés du produit (qui peuvent aller jusqu'à la perte de connaissance) et l'overdose, la limite pouvant être floue entre les deux.**

**La diffusion des kits doit s'accompagner d'une information sur l'utilisation des dispositifs, les gestes de premiers secours ou encore les facteurs de risque d'overdose [1] [2].** Ce temps d'échange permet d'aborder le sujet des consommations, des prises de risque et des moyens disponibles pour les prévenir. **L'idéal serait que l'utilisateur, en adoptant les précautions suffisantes, ne se retrouve pas en situation d'utiliser le kit.**

Quoi qu'il en soit, la place de la naloxone doit s'intégrer dans une approche plus globale.

- **Elle ne peut se substituer aux services d'urgence** et vise plutôt à donner du temps, permettant à la personne de rester en vie le temps de l'arrivée des secours [6] ;
- Si le produit à l'origine de l'overdose est un **TSO (méthadone et BHD ont une forte affinité pour les récepteurs)**, cas le plus fréquent en France [4], **la naloxone peut s'avérer inefficace, notamment si le kit est insuffisamment dosé.**
- L'arrivée de drogues opiacées à base de fentanyl ou de dérivés encore plus rapides, plus puissants, doit nous questionner sur l'efficacité de la naloxone, à des dosages initialement prévus pour des overdoses à l'héroïne [1].

Par ailleurs, chaque mise à disposition d'un nouvel outil de RDR&D (*échange de seringues, traitements de substitution, Salles de consommation à moindre risque...*) **soulève son lot d'interrogations de la part des intervenants du champ spécialisé mais surtout du grand public [7] :**

- N'encourage-t-il pas les pratiques à risques ? Les usagers se disant qu'ils peuvent consommer en prenant des risques en ayant de la naloxone « au cas où » ;
- La diffusion des kits n'envoie-t-elle pas un message contradictoire par rapport au soin ?

Les retours d'expérience des différents programmes à travers le monde font état de résultats positifs qui contrebalancent ces risques présumés.

**En Ecosse, seul pays où la diffusion de la naloxone se fait à un niveau national, les kits (par voie intramusculaire en l'occurrence) ont permis de diviser par 2 les taux de mortalité dans les 4 semaines suivant une sortie d'hospitalisation ou d'incarcération [1] [8] :**

- Près de 6 500 kits ont été diffusés entre 2013 et 2014 (5 400 en milieu libre et 1 100 aux sortants de prison) ;
- La prescription médicale est facultative et les usagers n'ont pas de frais à avancer ;
- Les taux de mortalité post-incarcération sont passés de 9,8% à 4,7%. La diminution a été similaire en sortie d'hospitalisation et s'est faite en parallèle de la diffusion croissante des kits [1].

Quelques informations ont également été recueillies au moment du renouvellement [10] (*en revanche peu recueillies sur l'utilisation*) :

- La majorité des renouvellements intervenaient à péremption des kits ou en cas de perte ;
- L'auto-administration ne concernait que 2 % des cas (*la plupart des dispositifs étaient utilisés par ou chez un tiers*) ;
- Le nombre d'overdoses « reversées » n'a pas été communiqué.

Les résultats de ce nouvel outil imposent de nous interroger sur nos perceptions. La remise des kits naloxone offre l'opportunité de nouveaux échanges avec le patient, et questionne sur la meilleure façon de les diffuser et de les utiliser.

### **En situation d'overdose, comment réagir et à quel moment administrer la naloxone ?**

Comme évoqué précédemment, les dispositifs de naloxone en « take-home » n'ont pas pour vocation de se substituer au service d'urgence. **Face à une overdose, ils permettent de gagner du temps et doivent être utilisés rapidement. Mais pour que leur efficacité soit optimale, l'administration doit s'accompagner des bons réflexes, dont il faut s'assurer la pleine appropriation par les usagers (et leur entourage) avant qu'ils y soient confrontés [1] [2].**

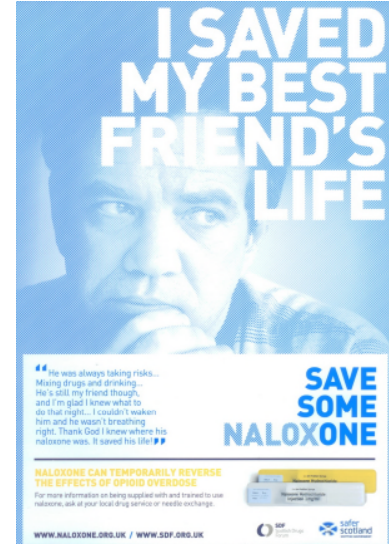
*Face à une personne en situation d'overdose, le premier réflexe est d'appeler les services de secours [10]*

L'objectif est de permettre aux premiers secours d'arriver le plus tôt possible. L'administration de la naloxone et les éventuels gestes de premiers secours s'effectuant le temps de leur arrivée. Il faut ensuite évaluer l'état de conscience de la personne (*en lui parlant fort ou en lui frottant le sternum*) et dégager ses voies respiratoires. Pour cela, l'utilisateur devra être allongé sur le dos, en inclinant sa tête vers l'arrière et en soulevant son menton.

L'évaluation de la respiration s'effectue en positionnant l'oreille au niveau de la bouche de la personne en regardant ses pieds. Si l'utilisateur respire :

- *On peut voir sa poitrine se soulever ;*
- *Entendre des bruits de respiration ;*
- *Sentir son souffle sur la joue.*

Dans les informations fournies par les firmes qui proposent le kit nasal ou le kit intramusculaire, la conduite à tenir varie légèrement [11] [12].





### Si la victime respire : Position Latérale de Sécurité (PLS) et administration de la naloxone

Si la personne est inconsciente mais qu'elle n'est pas en arrêt respiratoire, elle doit être mise en PLS (*pour éviter un étouffement du aux vomissements par exemple*). Une dose de naloxone (0,4 mg) doit être administrée (*chaque seringue de PRENOXAD® en contenant 5 – attention à ne pas administrer la totalité de la seringue d'un coup !*) et renouvelée toutes les 2 à 3 minutes le temps que l'utilisateur reprenne conscience ou que les secours arrivent [12].

Pour le kit NALSCUE® qui contient 4 pulvérisateurs, la 1ère dose est de 1,8mg : administration d'une pulvérisation dans chaque narine, soit 2 pulvérisateurs au total. Il faut ensuite surveiller les réactions de la personne avant de la mettre en PLS [13]. Si nécessaire, répéter l'opération à l'aide des 2 pulvérisateurs restants, 3 à 5 minutes après.

Si la personne s'arrête de respirer, il faudra effectuer les gestes de premiers secours.

### Si la victime ne respire pas ou s'arrête de respirer : gestes de premiers secours et naloxone

Face à un arrêt respiratoire, les recommandations de l'OMS insistent sur l'importance d'une ventilation assistée en plus de l'administration de la naloxone [2].

Les gestes de premiers secours alternent **30 compressions thoraciques** (« massage cardiaque ») et **2 insufflations** (« bouche-à-bouche »). Ils doivent être pratiqués même si la personne n'y a pas été formé (*mieux vaut un massage cardiaque imprécis que pas de massage cardiaque du tout*) [13].

Entre chaque séquence de compressions thoraciques et d'insufflations, une dose de naloxone doit être administrée, en répétant ces gestes jusqu'à la reprise de conscience et l'arrivée des secours.

### Ne pas laisser la personne seule et rester auprès d'elle jusqu'à l'arrivée des secours [1]

Il est indispensable de ne pas laisser la personne seule. Si elle reprend connaissance, il est possible qu'elle ne se rende pas compte de la situation ou qu'elle fasse un syndrome de sevrage (*nausées, douleurs, qui peuvent s'accompagner d'agitation voire d'agressivité*). Si la personne est tentée de reprendre un opiacé ou d'autres drogues pour atténuer le syndrome de sevrage, il est indispensable de l'en dissuader au risque d'aggraver la situation.

De même, l'action de la naloxone se manifeste en quelques minutes, mais son effet est de courte durée. Si l'utilisateur a pris un opiacé de longue durée d'action (comme les TSO), **il risque d'être de nouveau en dépression respiratoire lorsque la naloxone cessera de faire effet.**

### A qui doivent être remis les kits de naloxone [1] [2] [7] ?

Le profil des usagers les plus à même de bénéficier des kits naloxone est intimement lié aux facteurs de risque auxquels ils sont exposés. Le risque d'overdose est plus important dans certaines situations :

- **En cas de poly-consommation** (*opiacés associés à de l'alcool, des benzodiazépines ou d'autres drogues*) ;
- **Si l'opiacé est injecté**, en tenant compte du fait qu'une overdose peut tout aussi bien survenir s'il est sniffé ou fumé ;
- **Si la tolérance est faible ou s'est réduite** : patient peu dépendant consommant de l'héroïne peu coupée, sortie d'incarcération ou d'hospitalisation ou encore à l'issue d'un sevrage ;
- Et, même s'ils réduisent considérablement le risque d'overdose, **les TSO peuvent accroître le risque de décès dans certaines situations** : les premières semaines d'instauration ou d'arrêt du traitement ou si la prise du médicament s'effectue hors cadre de soin (*dans un objectif de défonce – en particulier lorsqu'il s'agit de la méthadone*).





En remettant un kit, on sensibilise l'utilisateur sur ses risques d'overdose et sur la manière de réagir. En pratique, la situation la plus courante est probablement celle de l'utilisation par un tiers plus que par l'utilisateur lui-même. **Il peut donc être pertinent de remettre des kits à l'entourage des usagers :**

- Pour couvrir un groupe à risque : parmi plusieurs usagers, au moins un ou deux ayant un kit naloxone à disposition ;
- Pour les membres de la famille, qui peuvent être amenés à intervenir dans le cadre du domicile (*même si en pratique la venue en famille au CAARUD / CSAPA n'est pas la situation la plus fréquente !*)

**Les CAARUD semblent être un lieu privilégié pour la remise de ces outils**, puisque les intervenants y sont en lien avec les consommateurs les plus à risque. Malheureusement, la législation actuelle (printemps 2017) ne permet pas la remise de kit par un non professionnel de santé.

Il peut aussi arriver en CAARUD d'être sollicité en urgence par des usagers ayant trop consommé. La présence de kits naloxone peut aussi permettre une utilisation sur place (*à l'image des SCMR dans lesquelles ampoules de naloxone et d'adrénaline sont disponibles en cas d'overdose*).

**La diffusion en CSAPA** peut soulever des appréhensions de la part des équipes qui auraient le sentiment d'envoyer un message contradictoire [7]. Suivi en CSAPA ne signifie pas pour autant que le patient ne prend pas de risque (*persistance de la consommation en complément de la prise du TSO, consommation simultanée de plusieurs produits, risques liés à la rechute après diminution du TSO...*). **La remise de kits naloxone doit aussi y être envisagée si on poursuit l'objectif de toucher l'ensemble des personnes à risque...**

### **En pratique, comment remettre les kits naloxone ?**

Les kits « take-home » de naloxone n'étant pas encore pleinement disponibles début 2017, il n'est pas encore possible au moment de la rédaction de cet article de faire part d'un retour d'expérience à ce sujet.

Effectivement, dans le cadre de l'ATU [14] :

- Une « accréditation » préalable auprès du laboratoire est nécessaire, avec venue du laboratoire pour une présentation et engagement de l'équipe d'assurer la diffusion des kits ;
- Un certain nombre de messages doit être diffusé et plusieurs brochures doivent être remises aux usagers et à leur entourage ;
- La première mouture de l'ATU, imposait une dispensation des kits uniquement dans les pharmacies hospitalières... avec des procédures complexes sur un plan administratif ou pour assurer le remboursement des kits.

Les conditions de l'ATU se sont quelques peu assouplies depuis janvier 2017 (*n'importe quel CSAPA, même non rattachée à une pharmacie hospitalière peut en disposer*). **Nous avons, pour certains d'entre nous, effectué une première demande de kit et sommes dans les toutes premières phases de réflexions quant à la manière de les remettre et d'informer les usagers.** La firme Indivior a proposé la mise à disposition gratuite de 9 000 kits mais, quelques mois plus tard, seulement quelques centaines de kits étaient remis aux usagers, preuve s'il en fallait, du frein lié aux conditions 'administratives' de l'ATU.

**En CAARUD, la loi actuelle ne permet pas de remettre des kits** alors qu'il s'agit paradoxalement des structures les plus en lien avec des usagers à risque. Cette difficulté se fait d'autant plus pesante que nos partenaires locaux ne sont pas toujours en mesure de diffuser les kits en raison de leurs pratiques (*CSAPA ou ELSA à orientation tabac et alcool par exemple*).

**Les intervenants des Equipes de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA) sont aussi des acteurs privilégiés dans l'identification des personnes à risques.** Ces équipes sont parfois sollicitées par les services d'urgence qui accueillent des usagers en situations d'overdose. Elles interviennent alors le lendemain de l'admission pour rencontrer le patient, échanger sur ses conduites à risque tout en ayant la possibilité de le mettre en lien avec les autres acteurs locaux, CSAPA et CAARUD. En dehors de ces situations d'urgence, une hospitalisation peut être l'occasion de prendre le temps d'aborder la question des overdoses. Les ELSA peuvent alors proposer aux personnes à risque une formation et une dispensation de naloxone.

**Le suivi en prison peut se prêter à une remise des kits naloxone et à une sensibilisation aux overdoses.** Sur le centre pénitentiaire de Bordeaux, les dispositifs sont reçus et conservés au SMPR ou à l'UCSA (*ce qui laisse la possibilité de les utiliser si un usager fait une overdose en détention*). Ils sont ensuite remis à l'usager à la sortie d'incarcération. A terme, il pourrait être intéressant de permettre leur utilisation par les surveillants (*présents aussi en dehors des heures d'ouverture du SMPR ou de l'UCSA*), même si cela peut soulever d'autres problèmes (*dont le fait d'amener l'administration pénitentiaire à reconnaître l'existence de l'usage de produits en détention*).

**Les lieux dans lesquels des kits naloxone peuvent être remis sont multiples. Un préalable indispensable est d'être en mesure d'identifier les personnes à risque en leur posant la question : quels produits consomment-elles ? De quelle façon ?** Nous devons être en mesure de poser ces questions de façon spontanée pour identifier les prises de risque et affiner nos propositions d'outils de RDR&D. L'information transmise dans le cadre de la remise des kits occupe également une place primordiale.



**Quelle formation pour accompagner la remise des kits naloxone [1] [2] [7] ?**

**La meilleure manière de former les usagers et les thématiques à couvrir sont des axes de réflexion majeurs. Il faut être à la fois complet mais succinct, précis mais compréhensible, en informant les usagers tout en les faisant participer. Le concours d'une personne concernée par la problématique (ayant vécu ou assisté à une overdose) serait une plus-value non négligeable, voire indispensable.**

La formation est un élément indispensable accompagnant la remise des kits. Elle peut se décliner sous différentes formes. De la formation à minima (5 min) sur la base de la lecture active d'une brochure à la formation complète (1 heure, voire plus), seul ou en groupe, avec information sur la conduite à tenir et ateliers pratiques sur les gestes de premiers secours et les techniques d'administration.

Pour faire face au manque de temps et renforcer l'impact de nos messages de prévention, il est nécessaire de les prioriser. Différentes thématiques doivent être abordées, avec les usagers, les équipes soignantes et pourquoi pas avec les intervenants potentiellement en contact avec des usagers (*brigades de proximité, pompiers, gardiens de prison, SAMU social...*).

**La formation doit aider à sensibiliser sur des thématiques clés tout en revenant sur certaines idées reçues [1] :**

- *Quels sont les facteurs de risque d'overdose et comment les éviter ?*
- *Comment reconnaître les overdoses ? (quels en sont les signes ?)*
- *Comment réagir en cas d'overdose ? (appeler les secours, évaluer l'état de conscience de la victime)*
- *Comment utiliser les kits ?*
- *Comment sensibiliser aux gestes de premier secours (massage cardiaque, bouche-à-bouche), sachant que l'apprentissage de ces gestes devrait être une formation à part entière*
- *Comment mettre la personne en position latérale de sécurité (PLS) ?*
- *Que faire avant que les secours arrivent ? (rester avec personne, la dissuader de reconsommer...)*

**Ces éléments peuvent être déclinés par différents moyens [1] :** remise de brochure, présentation d'un diaporama, consultation d'une vidéo sur internet, à la condition qu'ils restent didactiques et compréhensibles par tous (*déclinaison dans différentes langues par exemple*). Il existe aussi des applications pour smartphone, une grande partie ayant été développée par des ONG.

La remise d'un kit Nalscue® s'accompagne d'une « **carte patient** », probablement en lien avec la procédure d'ATU (*incitant à contacter le médecin traitant*). Un doute persiste quand à la pertinence de ce type de support [14] dans la période post-ATU qui devrait voir s'amplifier la mise à disposition des kits de naloxone. Quid du risque de stigmatisation (*si la personne est contrôlée par la police par exemple*) ? Mais c'est vrai aussi par le simple fait d'avoir un kit sur soi.

Quel que soit le temps consacré et les supports diffusés, la formation doit permettre une participation active des personnes et éviter le tout « descendant ». Il est aussi possible de former des « **usagers experts** » en les mettant à contribution pour sensibiliser des personnes de leur entourage (*personnes ayant des consommations à risque mais qui ne serait pas en lien avec nos structures*).

La qualité d'une formation se construit au travers d'une évaluation de son impact : des questionnaires, tels que le « OOKS » (Opioid Overdose Knowledge Scale) existent pour aider à évaluer son niveau de connaissance sur les overdoses et l'utilisation de la naloxone [15].

Enfin, l'intérêt d'une formation grand public reste à déterminer : elle semble moins pertinente en France où les overdoses opiacées sont moins nombreuses par rapport à d'autres pays (*Grande-Bretagne, Etats-Unis...*) [4] [16].

### Quelle place respective des kits par voie Intramusculaire (IM) ou Intranasale (IN) ?

**Avec l'arrivée de la naloxone avec deux voies d'administration distinctes, la question reste entière sur la place respective de ces kits :**

- *Quelle voie d'administration privilégier selon les personnes ? (Type d'opiacé consommé ? Lieu dans lequel s'effectue la remise du kit ? ...)*
- *Sur quelles données pouvons-nous nous appuyer pour orienter les choix des patients ?*
- *Devons nous privilégier le kit intranasal d'apparence plus « pratique » ou celui par voie intramusculaire dont l'utilisation est plus largement éprouvée ?*

Les kits intramusculaires sont ceux pour lesquels nous bénéficions du plus grand recul [1] : la naloxone par voie intramusculaire est encore aujourd'hui considérée comme le « Gold-Standard ». Diffusés largement depuis les années 90, les kits IM sont majoritairement utilisés dans de nombreux pays (*aux Etats-Unis, 51% des programmes utilisent exclusivement la voie IM, contre 37% seulement pour la voie intranasale*) [17].

**L'expansion de la voie non injectable s'est amorcée principalement à partir des années 2 000, catalysée par l'action d'ONG qui ont mis à disposition des kits artisanaux :** fixation d'un embout plastique permettant de pulvériser le contenu d'ampoules destinées à la voie intraveineuse [1].

Si des résultats encourageants ont été obtenus, des doutes persistent sur l'efficacité de ces kits, en raison de la faible biodisponibilité de la naloxone (4% pour la voie nasale vs. 32% pour la voie intramusculaire). Les taux de non réponse ont été évalués dans différentes études et font état de plusieurs limites :

- Dans une étude menée auprès d'ambulanciers **en Australie, le taux de réponse (retour à une respiration normale) a été plus faible pour les kits par voie intranasale (63%) par rapport aux kits par voie intraveineuse (82%)** [18]. Les patients recevant la naloxone intranasale avaient plus fréquemment besoin de doses supplémentaires, dites « de secours » (*26% des cas contre 13% des patients ayant reçu la naloxone IM*) [19] ;
- Dans une étude observationnelle menée à Denver aux Etats-Unis, les auteurs ont retrouvé **16% de non réponders parmi les personnes ayant reçu la naloxone par voie intranasale.** [20]

Parmi les facteurs de variabilité cités : l'état incertain des cloisons nasales, l'encombrement éventuel des muqueuses (*rhume, vomi en cas de régurgitations...*), écoulement de la naloxone si le volume administré est trop important, ou encore techniques d'instillation...

De par ces incertitudes, dans les pays où la voie intranasale est majoritaire, si le patient ne répond pas à une première dose de naloxone, les services de premiers secours effectuent systématiquement une injection, jugée plus fiable [1]. Il faut néanmoins rappeler que ces observations sont le fruit d'une utilisation de dispositifs artisanaux, n'ayant pas fait l'objet d'évaluation rigoureuse sur le plan pharmacologique.



Aux Etats-Unis, des réflexions ont été amorcées depuis plusieurs années face à l'épidémie d'overdoses causée par les analgésiques opioïdes (*oxycodone et hydrocodone en premier lieu*). La naloxone a été proposée, parmi d'autres mesures, comme un outil indispensable pour tenter d'infléchir la courbe des

décès. Cependant, de part le profil des personnes concernées (*patients douloureux chroniques, devenus addicts à la suite de prescription d'antalgiques*), la voie intramusculaire a été jugée comme stigmatisante (*l'injection renvoyant à l'image de l'usager de drogue...*). **L'administration par voie intranasale a été proposée en tant qu'alternative dans un pays où la majorité des overdoses surviennent à la suite de prescriptions médicales [21].**

Courant 2015, une nouvelle génération de kit par voie intranasale a été passée au crible de l'agence du médicament américaine, la FDA. Deux kits ont été évalués :

- **Le premier, NARCAN® (firme ADAPT), dosé à 2 mg/ml, a obtenu son AMM. Chaque dose permettant une administration équivalente à 0,4 mg de naloxone par voie intramusculaire. Il devrait arriver courant 2017 en Europe ;**
- **Le deuxième, NALSCUE® (INDIVIOR) a été refusé.** L'agence a estimé que son dosage est trop faible (0,9 mg) et ne permet de garantir une efficacité en ligne avec les exigences en matière de sécurité et d'efficacité. En d'autres termes, il est possible que ce kit ne soit pas suffisant pour reverser une overdose [22] [23].



Pour autant, c'est le kit Nalscuc® pour lequel la firme Indivior a déposé une demande d'ATU puis d'AMM qui est diffusé en France depuis mi 2016 à cette date (été 2017).

Au cours de notre réflexion, nous n'avons pas souhaité faire de choix tranché sur la question des kits à privilégier. Nous estimons que les deux dispositifs doivent avoir une place et qu'il appartient avant tout **aux usagers de choisir d'avoir un kit sur eux plutôt qu'un autre pour une auto- ou hétéro-administration.**

**Le kit intranasal (dont plusieurs formes sont actuellement en développement) présente des avantages indéniables [1] [7] :**

- voie d'administration non invasive ;
- absence de risque de piqûre accidentelle ;
- utilisation qui semble soulever moins d'appréhension du côté des intervenants spécialisés (*mais ce point nécessite d'être conforté directement auprès des usagers !*).

Cependant, le seul kit actuellement disponible ne semble pas suffisamment dosé pour mériter une confiance totale [22] [23] :

- Dosage ne répondant pas aux standards en matière d'évaluation (*ayant justifié un refus aux Etats-Unis*), pouvant se révéler problématique en cas d'overdose, à une forte dose de méthadone par exemple....
- Efficacité incertaine en cas d'altération des cloisons nasales.

**Son utilisation promue comme « plus pratique » soulève cependant des questions en matière de technique d'instillation** (*pencher la tête du patient ? boucher une narine pendant que l'on administre la naloxone dans l'autre – même si on a du mal à saisir cette nécessité ?...*) **et de transport** (*boite encombrante, 2 pulvérisateurs sont nécessaires pour permettre l'administration d'une dose...*). C'est aussi un « argument marketing » des firmes qui développent cette voie intranasale qu'on doit regarder avec sens critique.

**Le kit intramusculaire est considéré comme le « gold-standard » puisqu'il est utilisé comme comparateur pour le développement des dispositifs à autre voie d'administration [1] [2].**

- Son efficacité est historiquement éprouvée ;
- l'injection a le mérite de la radicalité : l'ensemble de la dose est administré dans l'organisme, l'injection intramusculaire peut se faire à travers les vêtements.
- des avantages en termes de praticité peuvent aussi être cités : dispositif moins encombrant, chaque kit contient 5 doses minimisant le risque de patient non répondeurs tout en autorisant une administration progressive des doses...



### **Néanmoins :**

- Le risque de piqûre accidentelle est réel (*avec son corollaire, le risque d'infection*) ;
- Dans l'urgence, la personne effectuant l'injection peut être amenée à injecter l'intégralité de la seringue d'un seul coup, pouvant provoquer un syndrome de sevrage.
- Enfin, la voie injectable semble soulever une appréhension (*de la part des soignants plus que des usagers !*)
- et des contraintes en termes de récupération des déchets.

Lorsque la proposition d'un kit naloxone est effectuée, **nous devons être en capacité de proposer les deux dispositifs de façon impartiale et complète, en laissant l'utilisateur faire un choix éclairé entre l'intramusculaire et la nasale**. Le succès de la RDR&D passe par l'appropriation des mesures par les communautés. Quel que soit leur choix, les usagers doivent être informés de l'existence, voire de l'utilisation des deux voies d'administration ainsi que de leurs avantages et inconvénients respectifs.

### **Comment assurer une diffusion optimale des dispositifs de naloxone « take-home » ?**

**Dernière question à laquelle nous avons tenté de répondre : comment assurer une couverture large des populations à risque, pour espérer un impact concret en termes de réduction de la mortalité par overdose ?**

**Si NALSCUE® commence à être disponible progressivement, d'autres dispositifs devraient arriver courant 2017, voire en 2018.** D'ici leur commercialisation, nous aurons développé une première expérience par l'intermédiaire des kits à usage intranasal dans le cadre de l'ATU. Nous aurons à intégrer dans nos pratiques les autres dispositifs et ne pas nous limiter à un seul outil :

- *PRENOXAD® à usage intramusculaire ;*
- *Et de nouveaux kits par voie intranasale **plus fortement dosés** que Nalscue® (NARCAN®, déjà autorisé aux Etats-Unis [24], et NYXOID®, en cours d'évaluation auprès de l'agence européenne du médicament) [25].*

La commercialisation de kits par des firmes différentes aura, souhaitons-le, un impact sur les prix. Il nous apparaît que le coût d'un kit aux alentours de 100 € est excessif [26].

Par ailleurs, la question reste ouverte sur le lien entre diffusion croissante des kits et diminution des overdoses : **faut-il proposer cette mesure de RDR&D de manière systématique ou au contraire, cibler les populations les plus à risque ?**

**De par les conséquences majeures auxquelles peuvent conduire une overdose (décès...) nous pensons que les kits devraient être proposés à tous**, quelle(s) que soi(en)t la (les) voies d'utilisation disponibles sur la structure. **L'objectif est avant tout d'instaurer un temps d'échange** pour parler concrètement des overdoses, de leurs circonstances de survenue et des modalités de prévention. Cela permet aux usagers de porter une réflexion sur leurs consommations :

- *Se considèrent-ils comme usagers à risque ?*
- *Savent-ils reconnaître une overdose ?*
- *Ont-ils déjà fait une ou des overdoses ? (parfois sans avoir été capable de le verbaliser...)*
- *Seraient-ils capable d'administrer de la naloxone si une personne de leur entourage venait à faire une overdose ?*

**La diffusion large des kits passe aussi par les conditions mise en œuvre concernant leur financement et les structures habilités à les dispenser :**

- **La possibilité pour les CAARUD de les proposer et de les remettre** dans le cadre de leur mission de RDR&D. Des dispositions législatives sont en phase de discussion actuellement et devraient autoriser la remise de ces outils par les équipes des CAARUD ;
- **Les kits ne doivent pas être soumis à une prescription médicale obligatoire** (*aussi bien ceux par voie intranasale que ceux par voie intramusculaire*) ;
- **Si leur remise est effectuée en pharmacie de ville, ils doivent être remboursés** pour ne pas limiter leur accès à la seule frange d'utilisateurs pouvant se les offrir ;
- **Leur prix doit se situer à un niveau acceptable**, compatible avec les impératifs de santé publique. Aux Etats-Unis, certains kits sont proposés à des tarifs supérieurs à 500 \$. Gageons que ce ne sera pas le cas en France... [26]

## Qui remet les kits ?

Toutes les personnes consommant des opiacés ou recevant un TSO sont potentiellement concernés par l'utilisation des kits et les modalités de prévention des overdoses [1] [3]. De **même, il nous semble pertinent que nos équipes, dans leur intégralité, soient en mesure de les remettre, plutôt qu'une seule personne dédiée.**

**Les retours d'expérience à l'étranger sont aussi sources d'enrichissement sur les personnes pouvant remettre, ou utiliser de la naloxone :**

- Les équipes travaillant dans des structures gérant des Appartements de Coordination Thérapeutique ;
- Les professionnels potentiellement en lien avec des usagers de drogues : brigades de proximité ou pompiers, avec qui nous échangeons régulièrement ;
- En prison, pour les surveillants, présents à toute heure, y compris en dehors des horaires d'ouverture des structures sanitaires (*UCSA voire SMPR le cas échéant*).
- Les équipes ayant des activités de *reach-out* (« aller vers ») : équipes mobiles de CAARUD, du Samu social...
- Les associations présentes en milieu festif (techno +...)

Et comme cela est déjà réalisé pour l'échange de seringue, **pourquoi ne pas envisager l'envoi postal pour atteindre des personnes qui ne sont pas toujours en lien avec des structures dédiées** (*en raison de leur éloignement ou par souhait de discrétion...*) ?

## Bibliographique

- [1] EMCDDA. Preventing opioid overdose deaths with take-home naloxone. 2016. ISSN 2314-9264.
- [2] WHO (2014), Community management of opioid overdose  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137462/1/9789241548816_eng.pdf?ua=1&ua=1)
- [3] Commission des stupéfiants et psychotropes. Retour sur la séance du 12 février 2015 de la commission des stupéfiants et psychotropes. Séance du 12 février 2015.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/624b2176705c4cc770a9d6e3dee4b2de.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/624b2176705c4cc770a9d6e3dee4b2de.pdf)
- [4] OFDT. Les décès par surdose : Etat des lieux en France et comparaison européenne. 2016. ISBN : 979-10-92728-13-2.
- [5] Morel A, Chappard P, Coueron JP. L'aide-mémoire de la réduction des risques en addictologie (p.168). Dunod, 2012. 346 p. ISBN 978-2-10-058215-0.
- [6] Commission des stupéfiants et psychotropes. Compte-rendu de la séance du 15 octobre 2015. ANSM.
- [7] Kerensky and Walley. Opioid overdose prevention and naloxone rescue kits: what we know and what we don't know. *Addict Sci Clin Pract* (2017) 12:4 DOI 10.1186/s13722-016-0068-3.
- [8] Horsburgh K, McAuley A. Scotland's national naloxone program: The prison experience. *Drug Alcohol Rev.* 2017 Apr 10. doi: 10.1111/dar.12542.
- [9] NHS. National Naloxone Programme Scotland Monitoring Report 2015/16. Information Services Division Publication Report. 25 October 2016. <http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Drugs-and-Alcohol-Misuse/Publications/2016-10-25/2016-10-25-Naloxone-Report.pdf>
- [10] Croix rouge française. L'inconscience. [en ligne] <http://www.croix-rouge.fr/Je-me-forme/Particuliers/Les-6-gestes-de-base/L-inconscience>
- [11] Résumé des caractéristiques produit NALSCUE®
- [12] Résumé des caractéristiques produit PRENOXAD®
- [13] Croix rouge française. L'arrêt cardiaque – les gestes de secours. [en ligne] <http://www.croix-rouge.fr/Je-me-forme/Particuliers/Les-6-gestes-de-base/L-arret-cardiaque-les-gestes-de-secours>
- [14] ANSM. Protocole D'utilisation Thérapeutique Et De Recueil D'informations NALSCUE™ 0,9 mg/0,1ml solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (Chlorhydrate de naloxone). 22 décembre 2016.
- [15] Williams AV, Strang J & Marsden J (2013). Development of Opioid Overdose Knowledge (OOKS) and Attitudes (OOAS) Scales for take-home naloxone training evaluation. *Drug Alcohol Dependence*, 132(1-2):383-6.
- [16] National Records of Scotland <https://www.nrscotland.gov.uk/files/statistics/drug-related-deaths/15/drugs-related-deaths-2015.pdf>
- [17] Wheeler E. et al. Opioid Overdose Prevention Programs Providing Naloxone to Laypersons —United States, 2014. *Centers for Disease control and Prevention. Weekly Report. Vol. 64 n°23.* [online] <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6423.pdf>
- [18] Kelly, A. M., Kerr, D., Dietze, P., Patrick, I., Walker, T. and Koutsogiannis, Z. (2005), 'Randomised trial of intranasal versus intramuscular naloxone in prehospital treatment for suspected opioid overdose', *Medical Journal of Australia* 182, pp. 24–27.
- [19] Kerr, D., Kelly, A. M., Dietze, P., Jolley, D. and Barger, B. (2009), 'Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose', *Addiction* 104, pp. 2067–2074.
- [20] Barton, E. D., Colwell, C. B., Wolfe, T., Fosnocht, D., Gravitz, C., Bryan, T. et al. (2005), 'Efficacy of intranasal naloxone as a needleless alternative for treatment of opioid overdose in the prehospital setting', *Journal of Emergency Medicine* 29, pp. 265–271.
- [21] US Food and Drug Administration. FDA moves quickly to approve easy-to-use nasal spray to treat opioid overdose. FDA Press release. Nov 2015. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm473505.htm>
- [22] REUTERS. FDA reject's Indivior nasal spray for opioid overdose. 24 Nov 2016. <http://www.reuters.com/article/indivior-fda-idUSL3N13J48620151124>
- [23] Rolland B. Benslimane M. Naloxone, chronique d'un lancement annoncé. *LE FLYER* n°62. Février 2016.
- [24] Drug Delivery Business. Adapt Pharma seeks regulatory nod for naloxone nasal spray in Europe. 21 Février 2017. <http://www.drugdeliverybusiness.com/adapt-pharma-seeks-regulatory-nod-naloxone-nasal-spray-europe/>
- [25] European Pharmaceutical review. Mundipharma announces EU regulatory submission for Nyxoid. 4 Nov 2016. <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/45212/news/industry-news/mundipharma-opioid-overdose/>
- [26] Gupta R, Shah N, Ross J. The Rising Price of Naloxone – Risks to Efforts to Stem Overdose Deaths. *N Engl J Med* 375; 23. Dec 2016.



## A propos d'Acupan® (néfopam)

Le Comité de Rédaction du Flyer et

Dr Jacques POUYMAYOU, Toulouse (31), Dr Patrick SICHERE, Saint-Denis (93)

Dr Virginie PIANO, Draguignan (83), Pr Daniel ANNEQUIN, Paris (75)

Dr Stéphane FOULON, Amiens (80), Pr Serge PERROT, Paris (75)

De par son mode d'action original, l'ACUPAN® (néfopam) est souvent au centre de débats portant sur son efficacité dans différents type de douleurs :

- *Il est parfois perçu comme une alternative aux opioïdes (faibles ou forts), la singularité de sa pharmacologie lui conférant un aspect rassurant, notamment pour ceux qui hésitent à prescrire les opioïdes ou dans des situations où il faut les éviter.*
- *Dans les douleurs post-opératoires, il peut être utilisé dans un objectif d'épargne morphinique, pour diminuer la quantité d'opioïdes forts utilisée.*

Cette dernière utilisation a d'ailleurs fait l'objet d'une publication récente, en février 2017. L'équipe du service d'anesthésie-réanimation du CHU de Nîmes s'est penchée sur ce sujet.


### Acupan® et épargne morphinique : quel impact en post-opératoire ? [1]

Cette étude prospective, randomisée et en double aveugle a été menée sur près de 70 patients suivis dans le cadre d'une chirurgie colique élective (*préventive*), répartis en 2 groupes :

- ➔ Un groupe de 37 patients recevant une perfusion continue de néfopam (120 mg/j) ;
- ➔ Un groupe contrôle de 32 patients recevant un placebo.

Tous les patients bénéficiaient d'une perfusion de paracétamol (1g/6 heures) associée à une PCA de morphine.

## Opioid-sparing effect of nefopam in combination with paracetamol after major abdominal surgery: a randomized double-blind study

Philippe CUVILLON<sup>1,2</sup>, Lana ZORIC<sup>1,2</sup>, Christophe DEMATTEI<sup>3</sup>, Sandrine ALONSO<sup>3</sup>, Françoise CASANO<sup>1,2</sup>, Joel L'HERMITE<sup>1,2</sup>, Jacques RIPART<sup>1,2</sup>, Jean-Yves LEFRANT<sup>1,2</sup>, Laurent MULLER<sup>1,2</sup> 

**L'objectif principal portait sur la réduction de la quantité de morphine utilisée. Il était atteint si les patients du groupe néfopam diminuaient d'au moins 20% leur besoins en opioïdes forts dans les 48 heures suivant l'intervention.**

**Résultats :** Les auteurs n'ont constaté aucune différence significative entre les deux groupes, que ce soit en termes de quantité de morphine utilisée, de pourcentage de patient nécessitant un opioïde fort ou sur le plan de la satisfaction relative au soulagement de la douleur. Ils concluent à l'absence de bénéfice du néfopam associé au paracétamol et/ou à la morphine à l'issue d'une chirurgie abdominale ouverte.

Ces résultats négatifs doivent cependant être mis en regard du faible effectif de l'étude. Ils n'invalident pas pour autant la place du néfopam dans la stratégie thérapeutique. Ils nous donnent cependant l'occasion de nous pencher un peu plus sur cet antalgique qu'est l'Acupan®.

### Un mode d'action à part

Indiqué dans la prise en charge des douleurs aiguës post-opératoires, l'Acupan® est autorisé en France depuis 1980. Il dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour des formes comprimé et injectable. **Cependant, seule la forme injectable est mise sur le marché par les firmes détentrices de l'AMM.** L'explication pourrait être que les ampoules d'Acupan® sont plus chères que le prix que

pourrait obtenir une firme pour la forme comprimé. Ainsi la firme qui commercialise ce médicament pourrait perdre beaucoup en mettant sur le marché le comprimé pour lequel elle dispose d'une AMM.

De ce fait, l'Acupan® est très largement utilisé de manière détournée, la plupart du temps sur un sucre. Les autorités (HAS, Commission de la Transparence) ayant déploré dans un avis de 2012 l'absence de mise à disposition d'une forme orale [2].

**En septembre 2014, le médicament passe sous les fourches caudines de la revue Prescrire qui conclut à une balance bénéfice-risque mal cernée, qui n'apparaît pas plus favorable que celle d'antalgiques mieux éprouvés [3] :**

- ➔ Dans les douleurs post-opératoires, il existe quelques essais versus placebo ou AINS, avec une efficacité antalgique modeste ;
- ➔ Dans les douleurs chroniques, l'effet antalgique du néfopam ne semble pas supérieur à celui d'AINS tels que le flurbiprofène, le diclofénac ou l'aspirine.



Prescrire revient également sur la classification spécifique du néfopam, dont la structure chimique s'apparente plus à celle d'un antihistaminique qu'à celle des opioïdes. La molécule agirait sur différentes voies de signalisation : action anticholinergique, actions sur les voies descendantes sérotoninergiques et adrénergiques (*ndlr* : à l'instar du tramadol) et sur le GABA.

Le néfopam présenterait des effets psychostimulants l'amenant à être parfois recherché pour « *ses propriétés hallucinogènes, mais aussi sur ses effets sur l'humeur [...] euphorie, effet antifatigue ou antidépresseurs* ». « *Il est vraisemblable que certains patients se sentent globalement mieux sous néfopam en partie en raison de ses propriétés psychostimulantes. Celles-ci exposent à un usage abusif et en particulier à un risque de dépendance* » peut-on lire dans la revue Prescrire.

#### **Un antalgique qui n'est pas dénué d'effets psychoactifs [4]**

A plusieurs reprises, ce potentiel d'abus a fait l'objet de publications, que ce soit au travers de cas patients ou des suivis d'addictovigilance.

Dès 2002, une publication, française là encore, revenait sur l'histoire de 3 patients :

- ➔ La première situation est celle d'une femme de 42 ans traitée par néfopam pour des migraines depuis 10 ans. Avec le temps, le médicament a été auto-administré par voie intramusculaire à hauteur de 300 mg/j ;
- ➔ Dans un autre cas, une patiente de 40 ans atteinte d'ostéoporose s'injectait 120 mg de néfopam par jour. Avec l'accroissement de ses symptômes, les posologies ont été augmentées jusqu'à entraîner trémulations, mouvements involontaires et agressivité ;
- ➔ Le dernier cas a été celui d'un homme de 33 ans ayant des antécédents d'usage d'alcool et de benzodiazépines. Quelques jours après instauration du traitement par néfopam, il augmente dans un premier temps les posologies à 840 mg/jour puis 1840 mg/jour dans un second temps. Ces augmentations des doses s'accompagnent alors de comportements violents, d'agitation et de myoclonies.

Dans l'ensemble des cas, le diagnostic d'addiction (DSM IV) avait été posé. Un phénomène de tolérance a été observé en parallèle de l'accroissement des posologies. L'arrêt du néfopam s'est accompagné d'un syndrome de sevrage et de symptômes dépressifs, similaires à ceux observés en cas d'utilisation d'une substance psychostimulante.

## 2013 – Un suivi national globalement rassurant [5]

Les données nationales d'addictovigilance ont été discutées en avril 2013, à l'occasion d'une réunion du comité technique de pharmacovigilance de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament).

L'Acupan® (*et son générique*) avaient déjà été examinés à plusieurs reprises :

- En 2004, conduisant à la modification du RCP ;
- En 2009, avec des données ayant mis en évidence un mésusage très fréquent de la spécialité injectable (*notamment son usage hors AMM par voie orale*).

Ces constats ont entraîné la conduite d'une enquête nationale d'addictovigilance entre 2007 et 2011

- 106 cas d'abus ou de dépendance ont été rapportés ;
- Dans 40% des cas, les personnes présentaient d'autres troubles addictifs (opioïdes dans 1/3 des cas) ;
- Pour 13% des notifications, il y avait des antécédents de troubles psychiatriques ;
- Enfin, dans près d'un cas sur deux (43%) un nomadisme et/ou une falsification d'ordonnance ont été rapportés.

Les effets recherchés ont été ponctuellement mentionnés (*euphorie, détente, effet défatiguant, psychostimulant, antidépresseur*). La dépendance apparaissait dans un délai médian de 3 mois.

En conclusion, l'agence du médicament précise que le profil de tolérance du néfopam est conforme au RCP. **L'importance de son utilisation par voie orale suggère qu'il représente une ressource intéressante dans l'arsenal thérapeutique de la douleur.** Par ailleurs, « *le potentiel d'abus et de dépendance [s'est confirmé] surtout chez les douloureux chroniques, mais [il] semble être globalement modéré* ».

## 2016 – Un service médical rendu important, mais une attention à porter au risque d'abus [6]

Dernièrement (*novembre 2016*), le médicament a été réévalué par les autorités de santé en tenant compte de ces différentes données. Si elles ne modifient pas la place de l'Acupan® dans la stratégie thérapeutique (*dont le service médical rendu reste important*), la Haute Autorité de Santé (HAS) rappelle qu'une attention doit être portée sur le risque de pharmacodépendance et qu'elle ne devrait pas être utilisée pour la prise en charge de douleurs chroniques.

### Pour conclure

Si la place du néfopam dans l'arsenal thérapeutique ne fait pas de doute dans l'esprit de nombreux cliniciens, l'étude récente menée à Nîmes instille un doute sur l'efficacité de ce médicament, souvent utilisé pour son rôle d'épargne morphinique.

Récemment encore (fin 2016), les recommandations de la SFAR pour la prise en charge des douleurs post-opératoires penchent en faveur de l'association d'AINS « *dont l'épargne morphinique est la plus intéressante si l'on compare aux autres antalgiques non morphiniques (néfopam, paracétamol)* » [7].

Le caractère 'non-opioïde' et donc faussement rassurant de l'Acupan®, au regard des données de la littérature, ne doit pas en faire un traitement de premier choix comme par exemple le paracétamol, les AINS ou la morphine (*selon l'étiologie et l'intensité de la douleur*). Mais, pour des patients non-répondeurs à des traitements de première ligne, il peut représenter une alternative.

Il est par contre regrettable que les cliniciens soient contraints au mésusage (*et donc à la prescription hors-AMM*) pour des raisons de profit généré par la vente d'une forme injectable détournée pour une utilisation per os. Alors qu'une forme 'comprimé' existe...

Pour finir, nous avons soumis cet article à quelques-uns de nos correspondants pour recueillir leur avis sur ce médicament.

### **Avis des cliniciens :**

*L'expérience clinique que nous avons sur ce produit est la suivante :*

- 1/ Antalgie tout à fait satisfaisante, qu'il s'agisse de douleurs nociceptives ou neuropathiques*
  - 2/ Facilité d'utilisation avec la possibilité, largement utilisée, de la voie orale en dépit des restrictions réglementaires*
  - 3/ Utilisation peu fréquente en post-opératoire, ce qui va en opposition avec la publication de nos collègues nîmois.*
  - 4/ Prescription la plupart du temps en deuxième intention, mais en première ligne (à savoir par tous les praticiens), dans le cas où le traitement classique (antinociceptifs et antineuropathiques) n'a pas donné de résultat satisfaisant. C'est son profil d'action qui est ici intéressant.*
  - 5/ Enfin, très rares cas d'addiction et toujours dans un contexte psychiatrique ou pseudo psychiatrique associé à un nomadisme et à d'autres abus sur des profils particuliers. Pour ma part, en 20 ans d'utilisation, je n'identifierai qu'un seul cas et par voie d'auto administration IM...*
- Pour conclure, je dirais qu'il s'agit d'un produit discret qui n'a pas l'aura, auprès des praticiens, des autres antalgiques, mais dont l'absence se ferait rapidement sentir.*

***Dr Jacques Pouymayou, Toulouse***

---

*J'ai lu votre article fort intéressant. J'avoue avoir du mal à vous répondre car je ne l'utilise pas. En tant que président du Clud des hôpitaux de Saint-Denis, je peux vous préciser que les rares fois que nous avons parlé de ce médicament étaient pour ne rien en conclure. Ainsi n'est-il pas conseillé par notre structure.*

***Dr Patrick Sichère, St-Denis***

---

*Voici mes quelques remarques, le nefopam est :*

- un traitement que je n'utilise pas dans le cadre de la prise en charge de douleur chronique,*
- un traitement utile pour la douleur nociceptive et viscérale en phase aiguë et la douleur post opératoire immédiate,*
- un traitement qui doit être évité chez la personne âgée ou avec des troubles neurologiques,*
- un traitement qui ne doit pas être administré pour le traitement des céphalées et migraines (recommandations de la SFEMC),*

*En conclusion, c'est un traitement utile quand il est prescrit dans les bonnes indications et en respectant les règles d'usage. Je n'ai pas eu à ce jour de patients qui présentent une addiction à ce traitement en 10 ans d'exercice.*

***Dr Virginie Piano, Draguignan***

---

*Au Centre de la douleur de Trousseau, nous ne l'utilisons pas, nous ne l'avons pas intégré dans les différents protocoles de service. Le Service d'anesthésie l'utilise plus largement, essentiellement en post opératoire. On voit passer, chez des patients de consultation, certaines prescriptions d'Acupan (sur un sucre) dans des tableaux de douleur chronique où la prescription médicamenteuse nous paraît de toute manière inadéquate. J'ai été personnellement marqué par le cas d'une collègue anesthésiste qui avait développé une addiction sévère à ce produit.*

***Pr Daniel Annequin, Paris***

Mon avis sur le néfopam est le suivant :

- le néfopam est un produit original, qui a montré son efficacité par voie injectable, et qui est intégré dans de nombreux protocoles d'analgésie postopératoire, par voie IV, de façon pertinente.
- son utilisation par voie orale doit par contre être discutée: sa biodisponibilité est très faible (30%), et ses effets antalgiques par voie orale probablement surestimés. Il n'y a pas de rationnel évident pour l'utiliser en chronique par voie orale, d'autant que les effets indésirables, notamment cardiaques, chez le sujet âgé, ne sont pas négligeables.

Il manque donc des études pour valider l'utilisation orale assez large de ce produit, qui bénéficie d'un contexte de réduction du nombre d'antalgiques disponibles (notamment le dextropropoxyphène), sans nouveaux produits, et de préjugés favorables importants, sans grandes preuves. Restons donc raisonnables sur l'utilisation orale, en la limitant à l'aigu, et pas en chronique, en attendant les études cliniques indispensables, pour ne pas refaire les erreurs du Diantalvic.

***Pr Serge Perrot, Paris***

---

C'est avec beaucoup d'intérêt que j'ai pris connaissance de cette synthèse sur l'Acupan® et que je la commente.

En effet, je suis médecin installé depuis 1999, exerçant depuis 1997, à 90 % à titre libéral, et à 10 % à titre hospitalier. Mon expérience professionnelle et du produit, est liée à un exercice de neuf ans dans un groupe SOS médecins à Amiens, puis de médecin « traitant » depuis neuf ans, avec en parallèle 18 ans d'exercice hospitalier au CHU d'Amiens, 15 ans dans le service de SAMU SMUR, et depuis trois ans au centre d'évaluation et de traitement de la douleur.

Mon expérience « hospitalière » du médicament est assez limitée, il est habituellement peu utilisé en SAMU-SMUR. Je suis par contre régulièrement amené depuis 3 ans, à prescrire ce produit normalement injectable, pour un usage per os « sur un sucre », en particulier pour des crises céphalalgiques migraineuses rebelles au traitement habituel ibuprofène +/- triptan.

Mon expérience « libérale » du médicament est par contre particulièrement riche. Car pendant ces neuf ans d'exercice de « SOS médecins », si le produit n'était peut-être pas utilisé de façon quotidienne, j'ai été amené de toute évidence à l'utiliser de façon hebdomadaire, devant des situations douloureuses d'intensité moyenne et forte. Je retiens comme expérience des usages très réguliers en sous-cutané (*le choix du site injection étant lié à la volonté d'éviter les effets secondaires principalement émétiques en cas d'injection intramusculaire ou intraveineuse*), devant des crises céphalalgiques migraineuses rebelles, devant des crises de coliques néphrétiques, devant des lombagos aigus, « en urgence » dans des situations de brûlures ou de traumatisme sévère dans l'attente d'une prise en charge pré-hospitalière par une équipe de SMUR (*l'usage et le stockage de la morphine étant toujours particulièrement délicats en libéral et en activité de type SOS médecins*). Dans ces mêmes situations, je suis plus occasionnellement amené à utiliser le néfopam au cabinet médical ou en visite depuis que je suis médecin traitant.

Depuis ces 18 ans d'activité libérale, je prescris régulièrement ce médicament, pour un usage *per os sur un sucre*, pour des crises céphalalgiques migraineuses rebelles, pour des crises de coliques néphrétiques chez des patients « chroniques », pour certaines lombo sciatalgies rebelles quand les antalgiques de palier II ou III sont particulièrement mal tolérés.

En effet, ma vision de ce médicament « à part », et qu'il est d'une puissance antalgique au moins équivalente aux antalgiques de palier II. (Il est d'ailleurs souvent difficile à classer : palier I ? pour son absence d'action sur les récepteurs morphiniques, palier II pour son efficacité ? Ou hors classification ?).

Le médicament ne présente pas les effets émétiques et vertigineux habituels que procurent les antalgiques de palier II à de nombreux patients au moment du pic sérique. Mais il présente la difficulté d'usage d'être sous une forme en principe injectable, et surtout d'une durée d'action très limitée. À ce propos, compte-tenu de mon expérience, je reconnais avoir été étonné des résultats des études comparatives cités dans votre document concernant son efficacité.

Un autre aspect non négligeable de ce médicament est qu'il peut être utilisé en synergie avec les autres traitements antalgiques, qu'ils soient de palier I, II, ou III, même les anti-inflammatoires et les antispasmodiques.

Enfin, concernant la présentation en ampoules injectables, et l'absence de commercialisation par le laboratoire d'une forme *per os*, cela peut paraître étonnant et dommageable, pour le service rendu que pourrait apporter une telle forme ; Je ne peux m'empêcher d'avoir la réflexion que parce que ce médicament est à part, avec une présentation à part, une utilisation à part, cela entraînerait un effet à part ! Que l'on réserve à des situations à part !

Que deviendrait un tel produit, s'il devait se généraliser avec une prescription « à tout-va » et une forme *per os*. Ce qui est sûr, c'est qu'il me serait difficile de me passer de ce médicament de façon régulière.

Concernant le mésusage, ou les addictions, à travers mon expérience hospitalière et libérale depuis tout ce temps, je n'ai connu qu'une seule personne possiblement concernée par une addiction ou un mésusage : c'était il y a au moins 15 ans, une patiente de 60 ans, présentant à la suite de plusieurs interventions chirurgicales des douleurs anales chroniques, et qui faisait appel à plusieurs fois par semaine à SOS médecins Amiens pour des injections d'Acupan®, voire des prescriptions pour une utilisation *per os*, sans dépasser trois utilisations par jour

*Dr Stéphane Foulon, Amiens*

## Bibliographie

[1] Cuvillon P, Zoric L, Demattei C, Alonso S, Casano F, L'hermite J et al. Opioid-sparing effect of nefopam in combination with paracetamol after major abdominal surgery: a randomized double-blind study. *Minerva Anesthesiol.* 2017 Feb 13. doi: 10.23736/S0375-9393.17.11508-7.

<http://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-anestesiologica/article.php?cod=R02Y9999N00A17021301>

[2] HAS. Avis Commission de la Transparence ACUPAN®. 3 octobre 2012. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1323128/fr/acupan](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1323128/fr/acupan)

[3] Prescrire. Néfopam : avec du recul : risques et efficacité moins évalués que pour d'autres antalgiques. *La revue Prescrire.* Sept. 2014. Tome 34 n°371.

[4] Villier C. Mallaret M. Nefopam Abuse. *Ann Pharmacother.* 2002 Oct;36(10):1564-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243607>

[5] ANSM. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance. 16 avril 2016. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ce293ec4ef97ea3ee0c5fd1dfcf4dfe7.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ce293ec4ef97ea3ee0c5fd1dfcf4dfe7.pdf)

[6] HAS. Avis Commission de la Transparence ACUPAN®. 9 novembre 2016. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15490 ACUPAN PIS RI Avis2 CT15490.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15490_ACUPAN_PIS_RI_Avis2_CT15490.pdf)

[7] Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, Cuvillon P. et al. Recommandations formalisées d'experts. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) (2016).



### La morphine plus efficace que la prégabaline dans le traitement de la douleur neuropathique. L’association des 2, préférable pour la qualité de vie !

Une équipe chinoise et américaine, menée par le Dr Yue Wang a montré que l’association prégabaline-morphine était plus efficace que la prégabaline prise seule dans le traitement des douleurs neuropathiques. **Il en est de même pour la morphine seule, plus efficace que la prégabaline utilisée seule**

#### **Morphine and pregabalin in the treatment of neuropathic pain**

YUE WANG<sup>1</sup>, HELEN YANG<sup>2</sup>, CHUNJIAN SHEN<sup>3</sup> and JI LUO<sup>4</sup>

EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 13: 1393-1397, 2017

Il s’agit d’une étude ouverte, prospective menée sur 320 patients, comparant les 3 modalités de traitements (morphine seule, prégabaline seule, et association des 2), dans des douleurs neuropathiques, d’intensité modérée à sévère.

L’analyse du critère principal a montré :

- une réduction de la douleur de 80.2% dans le groupe qui recevait les deux traitements combinés ;
- une réduction de 72.8% dans le groupe qui recevait la morphine seule ( $p < 0.01$  vs. association prégabaline-morphine) ;
- une réduction de la douleur de 42.9% dans le groupe qui recevait la prégabaline seule ( $p < 0.01$  vs. association prégabaline-morphine) ;

Le critère d’évaluation secondaire était l’amélioration de la qualité de vie et les effets indésirables évalués à partir d’un questionnaire. Les résultats de ce second critère ont montré une meilleure amélioration de la qualité de vie dans le groupe recevant la combinaison prégabaline et morphine. Ce deuxième résultat suggère que cette association pourrait être privilégiée pour le traitement des douleurs neuropathiques.

<https://www.spandidos-publications.com/etm/13/4/1393>

Depuis la conférence de consensus de 1997 et les recommandations formalisées d’expert de 2008, il était nécessaire de compléter ou modifier les questions précédemment abordées. Le point de vue du Pr Frédéric Aubrun, service d’anesthésie-réanimation-douleur, Hospices Civils de Lyon (Lu dans le Quotidien du Médecin)

Il y a près de 25 ans, un audit externe réalisé à l’Assistance Publique de Paris avait souligné les insuffisances de la prise en charge de la douleur postopératoire (DPO) dans les 24 premières heures (1).

Entre 1997 et 2007, les recommandations successives de la SFAR et les actions ministérielles, celles des Comités de Lutte contre la Douleur (CLUD) et des groupes hospitaliers se sont traduites par des résultats « globalement rassurants » (2). Le développement de la pharmacogénétique, la réduction des douleurs chroniques et liées aux soins, la réduction des événements indésirables des médicaments ou des techniques d’analgésie et le développement des techniques d’analgésie loco-régionales et des infiltrations ont marqué la décennie suivante (2).



En 2016, les recommandations formalisées d'experts (3) ont permis de compléter ou modifier les recommandations déjà existantes (34). La méthode de travail utilisée pour l'élaboration des recommandations, particulièrement rigoureuse, a été la méthodologie GRADE (pour Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), qui permet de passer du niveau de preuve à l'action de manière transparente. La consultation des experts a été réalisée conformément à la méthode Delphi, des vagues successives de questionnement sur un sujet précis permettant de mettre en évidence les convergences et consensus. Pour émettre une recommandation, au moins 50 % des participants doivent avoir une opinion et moins de 20 % doivent préférer la proposition contraire. Pour une recommandation forte, au moins 70 % des experts doivent être d'accord.

Les questions retenues dans cette actualisation portent sur l'évaluation de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant, les méthodes permettant de monitorer l'analgésie au bloc opératoire et en post-opératoire immédiat, les thérapeutiques médicamenteuses par voie systémiques et orales, et l'anesthésie locale et loco-régionale postopératoire.

### *Des recommandations claires...*

En période préopératoire, il est recommandé d'identifier les patients les plus vulnérables à la douleur (*à risque de développer une douleur postopératoire sévère et/ou une douleur chronique post-chirurgicale*), en recherchant la présence d'une douleur préopératoire y compris en dehors du site opératoire, la consommation d'opiacés au long cours, des facteurs chirurgicaux et psychiques tels que l'anxiété ou la dépression.

Concernant les thérapeutiques médicamenteuses par voie systémiques et orales, en l'absence de contre-indication, **il est recommandé d'associer à la morphine un AINS non sélectif ou un inhibiteur sélectif des cyclo-oxygénases de type 2. La morphine reste l'opiacé fort de référence en postopératoire, la voie orale devant être privilégiée dès que possible.**

La lidocaïne est probablement recommandée chez les patients adultes opérés d'une chirurgie majeure qui ne bénéficient pas d'une analgésie péri-nerveuse ou péridurale. Les corticoïdes, fréquemment utilisés lors d'une anesthésie générale, sont probablement recommandés pour leur effet sur la douleur postopératoire. **L'administration de faible dose de kétamine, l'agent anti-hyperalgésique de première intention, est utile en cas de risque de douleur aiguë intense ou chez les patients vulnérables (en particulier les patients sous opioïdes au long cours ou en cas de toxicomanie aux opiacés).**

Enfin, La littérature récente confirme l'intérêt d'un cathéter périnerveux en cas de risque de douleur postopératoire modérée à sévère en particulier dans la chirurgie prothétique de l'épaule et du genou. L'apport de ces cathéters périnerveux sur la chronicisation de la douleur n'est en revanche pas démontré. Il est recommandé de rester en deçà des doses maximales toxiques d'anesthésiques locaux. Une infiltration analgésique intra-articulaire est associée à un risque toxique des anesthésiques locaux sur le cartilage.

1. Poisson-Salomon AS, et coll. Audit of the management of postoperative pain. *Presse Med* 1996; 25: 1013-7.
2. Aubrun F. Les nouveaux enjeux de l'analgésie postopératoire. *Dossiers du mois SFETD* 2017; 18: 1-6.
3. Aubrun F, et coll. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesth Reanim* 2016; 2(6): 421-30. Ajouter les recommandations de 2008 (*Anna Fr Anesth réanim*) et 2016 (anesthésie et réanimation)
4. SFAR Committees on Pain and Local Regional Anaesthesia and on Standards. Expert panel guidelines (2008). Postoperative pain management in adults and children. *SFAR Committees on Pain and Local Regional Anaesthesia and on Standards. Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28(4): 403-9.

## Neuropathie diabétique: plusieurs médicaments disponibles mais des études encore nécessaires

Plusieurs médicaments sont disponibles pour soulager la douleur associée à la neuropathie diabétique mais des études supplémentaires restent nécessaires pour encore documenter les effets sur la qualité de vie et l'efficacité à long terme notamment, selon une étude américaine, dont les résultats ont fait l'objet d'une dépêche APM

Dans cette étude, financée par l'agence fédérale américaine pour la recherche sur les soins et la qualité (*Agency for Healthcare Research and Quality*, AHRQ), Julie Waldfogel du Johns Hopkins Hospital à Baltimore (Maryland) et ses collègues ont effectué **une revue de la littérature** pour évaluer les effets des traitements pharmacologiques sur la douleur et la qualité de vie chez les patients atteints de neuropathie diabétique.

Neurology. 2017 May 16;88(20):1958-1967

### **Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review.**

Waldfogel JM<sup>1</sup>, Nesbit SA<sup>2</sup>, Dy SM<sup>2</sup>, Sharma R<sup>2</sup>, Zhang A<sup>2</sup>, Wilson LM<sup>2</sup>, Bennett WL<sup>2</sup>, Yeh HC<sup>2</sup>, Chelladurai Y<sup>2</sup>, Feldman D<sup>2</sup>, Robinson KA<sup>2</sup>.

Ils ont mis à jour une analyse de la littérature de 57 études en l'enrichissant de 24 publications et de 25 études non publiées pour 21 médicaments évalués auprès d'un total de 10.639 patients, la majorité sur 3 mois (jusqu'à 6 mois au maximum).

**Globalement, le niveau de preuves des études est de faible à modéré**, même pour les molécules possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la neuropathie diabétique, à savoir la duloxétine et la prégabaline (Lyrica\*, Pfizer). En outre, pour les molécules efficaces, le taux d'abandon des études dépasse 9%, observent les auteurs.

Concernant la douleur, les antidépresseurs de **la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) duloxétine et venlafaxine sont efficaces avec un niveau de preuve modéré**, tandis que ceux appartenant aux tricycliques semblent aussi efficaces mais avec un niveau de preuve faible.

Parmi les anticonvulsivants, la prégabaline et l'oxcarbazépine apparaissent aussi efficaces contre la douleur, avec un niveau de preuve modérée. **La gabapentine ne semble pas efficace.**

**Parmi les opioïdes, le tramadol et le tapentadol semblent soulager la douleur mais avec un niveau faible de preuves tandis que l'oxycodone apparaît sans effet.**

Enfin, parmi les autres agents, la toxine botulique semble efficace, avec un faible niveau de preuves, tandis que la capsaïcine topique, le dextrométhorphan ou la mexilétine ne démontrent pas d'effet.

Concernant la qualité de vie, les données étaient insuffisantes pour conclure, ajoutent les chercheurs. Cette analyse de la littérature suggère que les médicaments homologués dans le traitement de la neuropathie diabétique sont efficaces pour soulager la douleur mais des études à plus long terme sont nécessaires. D'autres médicaments semblent également avoir un effet sur la douleur. Mais tous sont associés à des effets indésirables potentiellement graves, concluent-ils.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341643>

## Mise sur le marché de Moventig®, traitement de la constipation induite par les opioïdes

La firme AstraZeneca a annoncé mardi dans un communiqué le lancement en France de **Moventig** (naloxéfol), un traitement de deuxième ligne de la constipation induite par les opioïdes.

Le naloxéfol, dérivé pégylé de la naloxone, est un antagoniste sélectif des récepteurs opioïdes périphériques administré par voie orale.

Ce traitement de deuxième ligne a été inscrit au remboursement en mai.

Il est remboursé à 15% et coûte 77,32 euros pour 30 comprimés dosés à 12,5 mg ou 25 mg.

Homologué en décembre 2014 dans le traitement de la constipation induite par les antalgiques opioïdes en cas de réponse insuffisante aux laxatifs, Moventig® a reçu une note d'amélioration du service médical rendu (**ASMR**) de **niveau V (inexistante)**.

Son SMR a été jugé faible. La commission de la transparence (CT) a estimé que le rapport bénéfice/risque du médicament était "modéré sans que l'efficacité sur la qualité de vie n'ait été établie".

L'efficacité et la tolérance de ce médicament n'ont pas été évaluées chez les patients ayant des douleurs cancéreuses.

La CT a estimé qu'il n'était "pas possible" d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Moventig® au-delà de 12 semaines "compte tenu de la méthodologie des études réalisées à plus long terme".

La population cible -soit les patients ayant une douleur non cancéreuse atteints d'une constipation induite par les opioïdes ne répondant pas de façon adéquate aux laxatifs- est estimée à 178.600 patients.

Ci-dessous, un lien vers le résumé de l'avis de la commission de transparence

[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-03/moventig\\_synthese\\_ct14506.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-03/moventig_synthese_ct14506.pdf)

### En synthèse :

#### Service Médical Rendu (SMR)

Faible	Le service médical rendu par MOVENTIG est faible dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s).
--------	---

#### Amélioration du service médical rendu (ASMR)

V (absence)	MOVENTIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints de constipation induite par les opioïdes et ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s).
-------------	--

De son côté, la revue Prescrire n'a pas été tendre, non plus, avec Moventig®

### ***"N'apporte rien de nouveau***

*Chez les patients gênés par une constipation liée à la prise d'un médicament opioïde malgré l'utilisation de laxatifs, l'évaluation du naloxéfol ne permet pas de savoir s'ils sont réellement soulagés. Le naloxéfol a un effet favorable sur le transit, mis au prix de symptômes abdominaux probablement aussi gênants que la constipation. On sait mal dans quelle mesure le naloxéfol interfère avec l'effet antalgique du traitement opioïde. Gérer au mieux les mesures d'hygiène et les laxatifs semble préférable plutôt que d'utiliser le naloxéfol.*



## Tramadol : 1 512 effets secondaires graves en 4 ans, à quand l'arrêt de sa commercialisation ?

C'est ainsi qu'on pouvait lire le titre d'un article sur le site Medscape écrit par le Dr Isabelle Catala, en plein trêve estivale, plus précisément le 2 août 2017. Article dont nous reprenons l'essentiel ici :

*« En 2011, quand le dextropropoxyphène a été suspendu, les autorités sanitaires ont présenté le tramadol – un opioïde inhibant la recapture de la sérotonine – comme l'antidouleur de palier 2 idéal. Mais l'étude publiée dans *Thérapie*<sup>[1]</sup>, qui rapporte l'expérience française de pharmacovigilance entre 2011 et 2015, laisse planer un doute sur l'avenir de cette molécule en France. En effet, outre les effets neurologiques, psychiatriques et addictifs déjà connus, l'équipe du Dr Florence Moulis insiste sur les atteintes hépatiques, les syndromes sérotoninergiques et les hyponatrémies.*

### *Des effets notifiés sur les RCP*

*Pendant la durée de l'enquête (4,5 ans) une moyenne de 300 millions de doses pour traitement quotidien ont été vendues : il s'agissait de tramadol seul (dont les ventes augmentent régulièrement de 10 % par an) ou d'association tramadol-paracétamol.*

*Au total, 1 512 notifications d'effets indésirables graves ont été enregistrées chez des patients âgés de 61,1 ans en moyenne.*

*Les principaux effets secondaires étaient, comme attendu, neurologiques (29,4 %) et psychiatriques (22,8 %) : il s'agissait d'altérations de la conscience (13,2 %) ou de convulsions (6,7 %), de confusions (14,6 %) et d'hallucinations (7,3 %). Les troubles intestinaux mentionnés dans les RCP de ce médicament surviennent aussi de façon assez fréquente (17 %, dont 9,6 % de nausées et vomissements). Des complications cutanées sont aussi signalées (13,4 %).*

### *Cholestase, cytolyse*

*Mais d'autres effets indésirables – peu signalés jusqu'à présent – sont rapportés dans la série française : hypoglycémie (1,5 %) ou élévations d'INR (2,3 %). Les auteurs insistent sur les atteintes hépatobiliaires avec le tramadol utilisé seul et non en association avec le paracétamol. Les RCP signalaient de « rares élévations isolées des enzymes hépatiques ». Mais l'équipe de Toulouse rapporte aussi, en dehors de toute situation de surdosage, des cholestases avec le tramadol seul et des cytolyses, lorsque ce médicament est associé au paracétamol.*

*Un cas d'hépatite fulminante a été signalé avec le tramadol utilisé de façon exclusive.*

### *57 décès dont 16 par surdosage*

*Pendant la période analysée, 57 personnes sont décédées dans les suites de la prise de tramadol, dont 16 dans un contexte de surdosage. Certaines imputabilités du décès au tramadol sont difficiles à établir en raison de la prise conjointe d'autres médicaments. Néanmoins, une personne est décédée de défaillance multi-viscérale et une autre de fibrillation ventriculaire alors qu'elles ne prenaient aucun autre traitement que le tramadol. Enfin, les investigateurs rapportent des cas de syndromes sérotoninergiques dans des contextes de surdosages, des hyponatrémies, des syndromes d'hypersensibilités médicamenteuses et des affections bulleuses. La majorité des effets indésirables graves est en lien avec le mécanisme d'action de la molécule inhibitrice de la recapture de la sérotonine.*

*Les données ont été transmises à l'ANSM. Que décidera-t-elle pour le tramadol ? L'avenir nous le dira. »*

1. Moulis F, Rousseau V, Abadie D et coll. Effets indésirables « graves » du tramadol : bilan 2011–2015 de pharmacovigilance en France – *Thérapie* en ligne. DOI : 10.1016/j.therap.2017.03.004  
Actualités Medscape © 2017 WebMD, LLC



# Le père de la salle de shoot parisienne est décédé

(Le Parisien, 16 août 2017)



Il présidait l'association Gaïa qui a ouvert en octobre dernier la première salle de consommation à moindres risques (SCMR, communément appelée salle de shoot) de France, dans l'enceinte de l'hôpital Lariboisière (X<sup>e</sup>).

Médecin généraliste dans le XIV<sup>e</sup> et vice-président de l'ONG Médecins du monde, Jean-Pierre Lhomme est décédé. La nouvelle a été donnée dans un tweet ce

mercredi par Médecins du Monde qui salue un « grand humaniste ». Bernard Jomier, l'adjoint en charge de la Santé à l'Hôtel de Ville de Paris, a également exprimé sa peine, rendant hommage à un « infatigable défenseur des plus précaires dont les usagers de drogue ».

Spécialiste des addictions, Jean-Pierre Lhomme avait bataillé pour installer la salle de consommation à moindre risque rue Ambroise-Paré malgré l'hostilité de dizaines de riverains qui reste très vive.

En avril, l'association Gaïa et l'Agence régionale de santé (ARS) ont défendu l'efficacité de la structure qui recevait en moyenne 180 passages par jour et aurait permis « 60 % de seringues en moins sur l'espace public ».

Il était aussi l'ami de quelques-uns parmi nous à la rédaction du Flyer.

Pionnier de la Réduction des Risques (*qu'il fallait « séronégativer » pour l'élargir au-delà du VIH*), précurseur en matière de traitements de substitution opiacée et de leur accès à tous, y compris les plus précaires et encore très engagé quand il s'agissait de réfléchir à l'accès à la naloxone...

Echanger avec lui était toujours extrêmement fécond

Nous partageons la peine de sa famille et de ses proches.

