

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 2018

N° 72

- **Editorial :**
Overdoses et MSO, baclofène oui ou non ... page 3
- **Buprénorphine, avec ou sans naloxone ?** page 5
*Pr Christophe LANÇON, Marseille (13), Dr Ernesto De BERNARDIS, Syracuse (It),
Pr Philippe JAURY, Paris (75), Dr Stéphane ROBINET, Strasbourg (67)*
- **American Story : De la prohibition (1914) à la crise des opioïdes** page 11
Dr Bertrand Lebeau Leibovici, CSAPA Valjean, Montfermeil (93)
- **La France intègre le trafic de drogues dans le calcul du PIB** page 18
Dr Richard LOPEZ, St-Denis (93)
- **De la RdR Tabac par l'e-cigarette (la vape)** page 22
Retour sur une expérience au CSAPA de Villeneuve la Garenne
*Gwendal BÉRANGER, Dr Cristina MURESAN, Dr Florence GIANG,
Pierre CHAPPARD*
- **L'addiction, c'est comment ailleurs ? Aujourd'hui : l'Australie** page 25
Dr Adam PASTOR, Melbourne, Pr Benjamin ROLLAND, Lyon (69)

E-dito n°19 (juillet 2018)

Overdoses avec les médicaments de substitution opiacée (MSO) et plan d'action contre ... la PPMV !

*Primo-prescription de méthadone en ville (PPMV), fin de la partie ?
Dr Maroussia WILQUIN, Abbeville (80), Dr Stéphane ROBINET, Strasbourg (67)
Mustapha BENSLIMANE, Paris (75), Dr Richard LOPEZ, St-Denis (80)*

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 (Lyon), 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), Dr Virginie PIANO (Draguignan)

Comité de lecture : Dr Richard LOPEZ (Saint-Denis), Dr Pierre LAUZON (Montréal), 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

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/

*** : 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,

Nous voici de retour après cet été 2018.

(Au moins) 2 évènements se sont déroulés avant l'été. Le premier fut une séance de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes spécialement dédiée à la problématique des overdoses liées aux MSO (Médicaments de Substitution Opiacée), rendue publique par une retransmission sur la chaîne Dailymotion de l'ANSM. Plusieurs heures d'audition des différents acteurs, depuis les animateurs des différents systèmes de vigilance jusqu'aux représentants du monde de l'addictologie, association de patients incluses.

Bien sûr, dans ce type d'exercice, chacun y voit ce qui le préoccupe. Ce que nous avons ressenti, après visionnage et discussions, c'est une remise en perspective, pour ne pas dire en cause, du projet d'élargissement de la primo-prescription de méthadone en ville (PPMV) au regard des données fournies par les systèmes de vigilance, en particulier les données du dispositif DRAMES. Ce n'était probablement pas l'objet initial de cette commission. Pour autant, les débats ont beaucoup tourné autour de ce sujet. Nous avons donc commis un e-dito en juin dernier, quelques jours seulement après cette commission. Il est à lire dans les pages de ce numéro 72 de septembre 2018.

Le lien vers la vidéo de cette commission était toujours fonctionnel au moment où nous mettons en page ce numéro :

<https://www.dailymotion.com/video/x6mtxwg>

2 semaines plus tard se tenait la fameuse commission ad hoc sur le baclofène que nous étions nombreux à attendre dans le milieu de l'addictologie. L'objectif de cette commission était d'entendre les différentes positions des évaluateurs du dossier d'AMM, notamment le CSST (Comité Scientifique Spécialisé Temporaire) ainsi que, là-aussi, les représentants des patients et des Sociétés Savantes du milieu de l'addictologie. Impossible de faire un résumé ici. Nous retiendrons pour l'anecdote que la commission a été ouverte par des propos peu élogieux sur le baclofène (en termes de rapport bénéfice-risques) et s'est conclue par une critique en règle du médicament par le Pr Bergmann, qui, par ses excès oratoires, a probablement contribué à décrédibiliser la cause qu'il comptait défendre. A la manière de ces avocats de la partie civile qui en font tellement qu'ils finissent par égarer le jury et innocenter le justiciable. Notons que les approximations et erreurs notables de son assistant du jour, ont fini de rendre leur cause si peu sympathique et complètement déconnectée de la pratique clinique et de l'intérêt des patients. Au milieu de ces 2 interventions, des cliniciens et des patients se sont succédés tour à tour évoquant clairement un intérêt pour le baclofène, certes à des niveaux différents. On oubliera les excès qui ont conduit le représentant du collectif Baclohelp à demander inutilement la démission de ceux qui avaient permis cette audition publique pour se concentrer sur ce qui nous a paru extrêmement intéressant, à savoir la présentation très sobre et pragmatique des 2 hépatologues présents à cette audition. Ils ont rappelé, en introduction, que leur problématique n'est pas celle des addictologues qui sont focalisés sur les consommations des patients. C'est la fonction hépatique de leurs patients cirrhotiques décompensés (*ceux qu'ils ont suivi dans leur étude*) qui les préoccupe. La mortalité de ces patients se situe aux alentours de 50% à 3 ans. L'amélioration très nette de leur fonction hépatique (*en même temps qu'un vrai bénéfice en termes de consommation d'alcool*) est un résultat qui leur paraît suffisamment important pour justifier de l'utilisation du baclofène. Probablement que, dans l'exercice de leur spécialité, les hépatologues vivent de plus près la morbi-mortalité (*et notamment la mortalité à très court terme*) liée à l'alcool. Probablement de façon bien plus visible qu'un addictologue qui suivra un patient plus jeune et moins affecté par sa consommation, qui décèdera, peut-être dans 20 ou 30 ans, d'une pathologie cancéreuse dont on oubliera de dire qu'elle est liée à l'alcool.

L'inconnu est dans la suite. Comme l'a rappelé Nicolas Authier, président de cette commission ad hoc, c'est un dossier d'AMM qui est à l'étude, même s'il était difficile de faire abstraction de l'environnement de cette demande d'AMM au cours de ces auditions. Au moment où nous publions ce numéro, nous aurons peut-être la réponse aux questions que se posent les parties prenantes : AMM ou pas ? A quelle dose maxi ? Pour quels types de prescripteurs ? Quoi qu'il en soit, compte-tenu des publications les plus récentes, la prescription du baclofène pour les patients qui relèvent de son utilisation n'est pas prête de disparaître et il faudra bien trouver une solution, sinon idéale, au moins la plus convenable pour les patients et les médecins qui s'engagent auprès d'eux. Sinon, tout cela n'aura servi à rien !

Le lien vers la vidéo de cette commission :

<https://www.dailymotion.com/video/x6nndvs>

Il faut ajouter que la presse, à nouveau, ne nous a pas épargnés par ses approximations. Elle a rendu compte de cet évènement avec sa sagacité légendaire, reprenant comme un seul homme une dépêche AFP (*probablement*) assez peu fidèle à l'avis de la commission qu'il vaut mieux lire ici :

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Baclofene-dans-l-alcool-dependance-publication-de-l-avis-de-la-commission-mixte>

Ce Flyer de septembre est aussi l'occasion de revenir sur un sujet que nous avons été parmi les premiers à traiter, dans l'indifférence de beaucoup, voire la suspicion de certains : la crise opioïde qui sévit en Amérique du Nord (*mais aussi en Australie*). C'est Bertrand Lebeau Leibovici qui nous la place dans un contexte historique qui démarre au début de XXème siècle.

Nous proposerons bientôt un article en forme d'e-dito sur le sujet car si, en France, les conditions ne semblent pas remplies pour qu'une telle crise se produise, certaines décisions prises à différents niveaux rappellent la séquence 'américaine'. Elargissement de la prescription et du remboursement des médicaments à base d'oxycodone aux douleurs non cancéreuses (*c'est le point 'zéro' de la crise américaine*) et mise en place de stratégies marketing visant à positionner cette molécule comme 'référence' alors même que des publications scientifiques font part du potentiel addictif de celle-ci, plus élevé que des opioïdes plus classiques, comme la morphine, sans supériorité clinique pour autant. Ce que les usagers qui testent l'oxycodone confirment (« *la Rolls-Royce des opioïdes* ») pour son potentiel hédonique qui a probablement une responsabilité dans l'affaire américaine et qui a amplifié la 'demande'.

Il ne s'agit pas de se faire peur inutilement. Mais d'être vigilant sans faire reculer les progrès en matière de prise en charge de la douleur. Désormais, la réflexion peut avoir lieu comme ce fut le cas récemment aux Journées du RESPADD à Lyon en juin 2018 (*décidément le mois de juin fut très riche*). Il faut que les réflexions aboutissent à des décisions claires, comme ce fut le cas pour le retrait de la codéine en juillet 2017.

Accorder une AMM à une nouvelle forme d'oxycodone, à la firme Mundipharma responsable de la crise opioïde américaine (*comme tout le monde s'accorde désormais à le reconnaître*), pour des indications allant de la douleur cancéreuse, au syndrome des jambes sans repos (!), en passant par les douleurs rhumatologiques, nous paraît bien risqué. La promotion du médicament par des visiteurs médicaux primés au résultat pourrait faire le reste...

Demander aux américains comment faire pour éviter chez nous ce qui s'est passé chez eux (*question posée à Nora Volkow au congrès de l'Albatros début juin 2018*) paraît tout aussi risqué et pour le moins incongru. Il a fallu que le nombre de morts par overdoses opioïdes dépasse le cap des 40 000 par an pour que les « meilleurs systèmes de vigilance au monde » (*nous dit-on*) tirent le signal d'alarme.

Une des décisions prises à ce moment, avec l'aide du même industriel (*Purdue-Mundipharma*) responsable de la crise, a été la mise sur le marché d'une forme 'inviolable' d'oxycodone qui a précipité les patients douloureux devenus 'addicts' (*pas tous heureusement*) vers le marché noir et une héroïne moins chère et de plus en plus coupée avec des fentanylloïdes. Donc, si on devait s'inspirer de nos amis américains, ce serait surtout pour faire l'inverse de ce qu'ils ont fait !

Coté substitution (*on ne s'éloigne pas vraiment du sujet*) : Buprénorphine, avec ou sans naloxone ? Pour les auteurs, il vaut mieux préférer la molécule seule que l'association avec de la naloxone. Les usagers, eux l'ont compris, et là-aussi, si le modèle nord-américain semble plaider en faveur d'une domination de l'association des 2 molécules, les cliniciens et leurs patients n'ont pas trouvé en France, berceau de la buprénorphine, son intérêt ou seulement auprès d'une faible minorité d'entre eux.

Pour finir cette édition post-estivale, un article sur l'utilisation du vapoteur en CSAPA dans une approche Réduction des Risques liés au tabac (fumé) ...

Un article de Richard Lopez, pour ceux que l'économie ne rebute pas et qui veulent comprendre le calcul du PIB qui intègre désormais le trafic de drogues...

Et la poursuite de notre tour du monde entrepris par Benjamin Rolland. Cette fois, c'est en Australie où nous découvrons l'addictologie et les pratiques qui ont cours dans ce lointain pays.

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.

Buprénorphine, avec ou sans naloxone ?

Pr Christophe LANÇON, Marseille (13), Dr Ernesto De BERNARDIS, Syracuse (It),
Pr Philippe JAURY, Paris (75), Dr Stéphane ROBINET, Strasbourg (67)

L'annonce en fin d'année 2017 d'une demande d'AMM pour un nouveau médicament qui répond au doux nom de Zubsolv® [1], associant la buprénorphine à la naloxone, nous a incité à nous reposer la question de l'intérêt de cette combinaison d'un agoniste et d'un antagoniste des mêmes récepteurs aux opiacés/opioides. Le principe de cette association a été initié par la mise sur le marché mondial de Suboxone®, médicament imaginé quelques mois après la mise sur le marché de Subutex® et les constats sur l'injection de ce même Subutex®, dès les premiers mois de sa commercialisation en France, en 1996.



Le principe de cette association repose sur une idée pharmacologiquement et apparemment simpliste :

- Prise par voie sublinguale, la naloxone ne serait pas absorbée par l'organisme et la buprénorphine peut alors faire son effet : être un 'bon' traitement de substitution opiacée, c'est-à-dire non détourné de sa voie d'administration.
- Détourné de son usage, plus précisément injecté ou sniffé, le médicament révélerait son action 'abuse-deterrent' (*qui dissuade de l'abus*). La naloxone, cette fois, serait absorbée par l'organisme et irait bloquer (*effet antagoniste*) les mêmes récepteurs (mu) avant que la buprénorphine puisse les stimuler (*effet agoniste*). Les conséquences sont alors variables selon les individus, allant d'un état de manque à une diminution, voire une abolition, de l'effet agoniste espéré...

En juillet 2014, le Flyer avait commis cet e-ditorial (*repris ci-dessous*), toujours d'actualité à l'exception de quelques anachronismes, pour essayer de comprendre **le décalage entre la réussite planétaire de Suboxone® et l'échec de sa mise sur le marché en France**.

Suboxone®, le flop des années 2010 ?

Suboxone®, association de buprénorphine (Subutex®, qui lui fut un top des années 90) et de naloxone, antagoniste des récepteurs opiacés, combinaison censée limiter l'injection de buprénorphine seule (Subutex® et génériques). Force est de constater que ce nouveau MSO (Médicament de Substitution Opiacée) peine à prendre la place que lui avait promise la firme Reckitt-Benckiser. Mis sur le marché en mars 2012 et avec seulement près de 5 000 patients actuellement traités par Suboxone (100 000 pour Subutex® et génériques), on est probablement bien loin de ce qu'attendait la firme, au regard des investissements qu'elle consent depuis son lancement en 2010 et d'une meilleure réussite commerciale dans d'autres pays.

A notre avis, on peut attribuer ce désamour à plusieurs facteurs :

- Un pré-lancement qui a duré presque 10 ans, avec des changements de stratégie de la firme (Schering-Plough à l'époque, puis Reckitt-Benckiser devenu désormais Indivior) qui a annoncé successivement des positionnements divers et variés allant du remplacement pur et simple de Subutex® par Suboxone®, en passant par l'injection de Subutex® comme indication prioritaire jusqu'à des propositions moins étayées encore (les nouveaux patients !).
- Les avis des autorités de santé HAS et Groupe TSO de la Commission Addiction plutôt tièdes sur Suboxone®, ne voyant pas cette nouveauté comme une solution suffisante pour régler le problème de l'injection de Subutex.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct5344_suboxone_.pdf
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_suboxone.pdf
- Des avis de neuropsychopharmacologues entendus lors de congrès, faisant part de la très forte affinité de la buprénorphine pour les récepteurs opiacés. En conséquence, le relatif sous-dosage

de naloxone ne permet pas, en cas d'injection, de bloquer totalement l'effet heroin-like de la buprénorphine... ce qui était la promesse de départ !

- Les réactions des usagers sur les forums (Asud, Psychoactif, etc.) relayées par des professionnels de santé, percevant comme punitive cette promesse de départ et appelant à d'autres solutions pour réduire les risques en cas d'injection (mise à disposition de formes injectables, accès facilité à la méthadone, etc.). Il faut se rappeler que le concept initial était que celui qui se risquerait à injecter Suboxone® subirait un syndrome de manque, lui passant l'envie d'y revenir ! Ce qui en réalité n'arrive pas, pour la raison précédemment citée (pas assez de naloxone pour déplacer la buprénorphine et sa forte affinité pour les récepteurs mu, fort heureusement a-t-on envie de dire...).
- Certaines études, non commanditées par la firme, qui semblaient montrer qu'en cas de remplacement de Subutex® par Suboxone®, à l'échelle d'un pays par exemple, cela n'avait pas d'incidence sur les pratiques d'injection (étude de Bruce, Malaisie).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2791788/>
- D'autres analyses, comme celle de Byrne (Flyer 53, page 18, reprise ci-après), qui laissent entendre que même pris par voie sublinguale, la naloxone arrive sur les récepteurs opiacés et contrarie l'effet de la buprénorphine. Ce qui pourrait avoir comme conséquence la nécessité d'augmenter la posologie (ça tombe bien puisque le maximum autorisé par l'AMM est de 24 mg/jour, supérieur au maximum autorisé pour le Subutex® qui est de 16 mg/jour).
http://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/flyer_53.pdf
- Selon les témoignages sur les forums d'usagers, des retours à la buprénorphine seule ou des passages à la méthadone pour beaucoup de patients mis contre leur gré sous Suboxone®. L'intérêt perçu par les médecins (une minorité si on en se fie aux ventes du médicament) semble se situer à plusieurs niveaux (voir l'article du Dr Jérôme Bachelier, Flyer 49, page 25).
 - ✓ La possibilité de donner plus de 16 mg à certains de leurs patients, sans subir les foudres des médecins-conseil.
 - ✓ L'opportunité de changer de médicament (même si le principe actif du médicament de substitution reste le même) et de démarrer une nouvelle dynamique de soin...
 - ✓ Pour certains patients, la possibilité de proposer une alternative à Subutex® en cas de doute sur la destination du produit (suspicion de revente).
 - ✓ Un goût différent, plus acceptable par les patients (citronné).
http://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/flyer_49.pdf



Au final, alors que c'est un succès commercial dans beaucoup de pays, **Suboxone® restera une anecdote dans l'histoire des Médicaments de Substitution Opiacée en France**, histoire qui restera encore longtemps marquée par le succès extraordinaire de la mise sur le marché de Subutex® en février 1996 et une progression marquée de l'accès à la méthadone entre 1995 et aujourd'hui.
<http://www.resapsad.org/story/50-000-patients-m-thadone-en-juillet-2012>

C'est paradoxalement en terre de Subutex® (ou bien cela en est une explication, la France est le premier pays où il a été commercialisé et, de surcroît avec un tel succès) que Suboxone® semble devoir rester à la marge avec seulement 2 % de patients recevant ce médicament. Mais nul ne sait ce que nous réserve l'avenir et, peut-être que demain, Suboxone® finira par trouver une place [ndlr actuelle : ce n'est toujours pas le cas, quelques années après avoir écrit cet e-ditorial], si ce n'est la place que la firme voulait lui réserver, dans le marché des médicaments de substitution opiacée. Nous avons, lors de la mise sur le marché de Suboxone®, fait part de notre réserve sur les promesses infondées parfois formulées, tout en accueillant cette option avec bienveillance.

<http://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitution-mso/634-lancement-suboxone-a-propos-dunedepeche-de-lapm-redaction-du-flyer.html>

Mais revenons sur l'analyse du Dr Andrew Byrne, médecin australien et précurseur de l'utilisation des médicaments de substitution aux opiacés dans son pays. Nous l'avions publiée dans le Flyer 53, à l'époque où Reckitt-Benckiser annonçait pour la France, à grands renforts promotionnels et soutenu ardemment par quelques leaders d'opinion (*a posteriori* pas très bien inspirés), l'avènement de Suboxone®.

« *Something old and something new* »

Études sur la naloxone (et la combinaison buprénorphine-naloxone)

L'analyse suivante a été réalisée en anglais à partir de deux études :

« *Effects of sublingually given naloxone in opioid-dependent human volunteers. Preston KL, Bigelow GE, Liebson IE. Drug Alcohol Dependence 1990 25:27-34* »

et

« *Urine naloxone concentration at different phases of buprenorphine maintenance treatment. Heikman P, Häkkinen M, Gergov M, Ojanperä I. Drug Test Anal. 2013 Mar 19. doi:10.1002/dta.1464* »

Cher(e)s collègues,

Une ancienne publication m'a été envoyée après plusieurs discussions autour de l'association de la naloxone à d'autres opiacés, comme tentative pour prévenir ou empêcher l'usage par voie injectable. Mon sentiment a toujours été que les preuves étaient minces en faveur de ce concept attractif et la poursuite du mésusage était en pratique prévisible. Par conséquent, je préconise toujours l'utilisation de la buprénorphine seule.



Dans l'étude de Preston et al., de taille modeste mais très bien construite, la prise de naloxone par voie sublinguale a entraîné un syndrome de sevrage précipité pour 2 usagers d'héroïne sur 6 et pour 3 patients sous méthadone, lorsque l'on administrait des posologies croissantes par voie sublinguale (de 2 à 8 mg).

La conclusion des auteurs était que « la naloxone peut être administrée par voie sublinguale jusqu'à des posologies de 1-2 mg chez des usagers abuseurs/dépendants aux opiacés, sans entraîner la survenue d'un syndrome de sevrage ». La croyance populaire veut que la naloxone ne soit pas absorbée par voie sublinguale dans des proportions cliniquement significatives. Cette étude réalisée par des auteurs éminents montre le contraire plus de 20 ans après.

L'étude plus récente réalisée par l'équipe finlandaise du Dr Heikman, s'est intéressée à la mesure des concentrations urinaires en naloxone et en buprénorphine. Elle montre que le concept d'association avec de la naloxone est toujours en cours de discussion. L'étude a été menée sur 40 personnes réparties selon 3 groupes (patients à l'entrée du traitement, patients considérés comme stables et patients instables) et suggère que les concentrations urinaires en substances pourraient aider à vérifier la compliance. Les patients « instables » présentaient des niveaux de naloxone significativement plus élevés (ndlr : du fait de l'injection de Suboxone).

Actuellement, face à un patient non stabilisé sous buprénorphine, il serait plus logique d'envisager la méthadone (ndlr : cette opinion n'est pas issue de l'étude mais reflète la pratique professionnelle du Dr Andrew Byrne et n'engage que lui). Cette étude semble également confirmer que la plupart des patients faisaient usage de buprénorphine avant d'entrer en traitement et, comme en Nouvelle-Zélande 20 ans plus tôt, la buprénorphine était l'opiacé illicite injecté le plus populaire en Finlande.

Concernant l'association avec de la naloxone, à ma connaissance, les tests les plus élémentaires d'équivalence thérapeutique (avec la buprénorphine seule) n'ont toujours pas été effectués.

Selon moi, les preuves indispensables pour une large utilisation sont insuffisantes. En effet, certaines observations et certains rapports anecdotiques indiquent que les personnes ayant changé de traitement pour l'association ont nécessité des posologies de buprénorphine significativement plus élevées (de plus de 50 % dans l'étude pilote de Bell à Sidney –2004).

Selon d'autres auteurs, le besoin de recourir à de telles augmentations est de courte durée (références sur demande). Ces résultats nécessitent des éclaircissements et le travail pourrait être réalisé de manière relativement simple.

Des posologies plus élevées de buprénorphine signifient :

- 1 - une posologie plus élevée de naloxone,*
- 2 - des coûts plus élevés pour le système de santé et*
- 3 - des profits plus importants pour les firmes.*

Malgré le franc succès rencontré par la commercialisation de l'association buprénorphine/naloxone dans certains pays (ndlr : pas en France malgré la forte et ancienne implantation des traitements par buprénorphine seule, ce qui pourrait être aussi une explication), les notifications de mésusages sont maintenant courantes et l'histoire est en train de se répéter.

Une substance pure sera toujours plus attractive pour une personne dépendante. Quel que soit le produit associé : avec de l'eau par exemple, un jus de fruit, de la craie, de la vitamine D, du paracétamol ou du caramel, le potentiel de mésusage sera probablement réduit – mais cela pourrait aussi avoir des effets délétères. Il n'est pas certain que la naloxone ait un quelconque bénéfice contrebalançant son coût ou ses effets secondaires potentiels (Ndlr : en France, il n'y a pas de surcoût pour Suboxone® à posologie égale à Subutex®, car son prix est aligné sur celui des génériques).

Sans surprise, ni les firmes, ni les autorités dans la plupart des pays, ne veulent assumer l'utilisation de l'association pendant la grossesse ou en instauration de traitement. Malgré cela, cette recommandation a été largement ignorée aux Etats-Unis et en Australie. Il ne fait aucun doute que la buprénorphine est un excellent traitement de substitution aux opiacés pour les patients ne souhaitant ou ne pouvant pas prendre de la méthadone et chez ceux pour lesquels la méthadone n'est pas disponible ou n'est pas satisfaisante pour différentes raisons. L'ajout d'une solution alternative (la buprénorphine) a facilité notre exercice professionnel, offrant un choix pour des patients qui n'en avait auparavant aucun (à part le sevrage, qui est toujours un choix possible pour les patients dépendants).

Pour conclure, et répondre à la question : avec ou sans naloxone ?

Nous réitérons, avec la même conviction que précédemment, nos doutes sur l'intérêt d'associer dans un même médicament de substitution aux opiacés un agoniste opiacé (*la buprénorphine ou tout autre agoniste opiacé*) avec un antagoniste (*la naloxone*). Cette recette, pour ne pas dire tambouille, pharmacologique visant à dissuader les usagers de s'injecter la buprénorphine nous paraît peu pertinente et n'a toujours pas fait la preuve de son efficacité pour limiter le mésusage, loin s'en faut.

La question a déjà été posée dans nos colonnes [2] : « **L'association buprénorphine-naloxone peut-elle faire mieux que la buprénorphine seule ?** » par Ernesto De Bernardis et Lina Busa.

Des publications récentes tendent plutôt à **montrer l'absence de bénéfices** de l'association buprénorphine + naloxone comparée à la buprénorphine seule, comme l'étude de Kelty et al. publiée **en mars 2018**.

Original Paper

Buprenorphine alone or with naloxone: Which is safer?

Erin Kelty^{1,2}, Craig Cumming^{2,3}, Lakhina Troeung²
and Gary Hulse^{1,4}

Psychopharm

Journal of Psychopharmacology
1-9
© The Author(s) 2018
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0269881118756015
journals.sagepub.com/home/jop

SAGE

Menée en Australie auprès de 3 455 patients, elle conclue par : « *L'ajout de naloxone ne semble pas améliorer le profil de sécurité de la buprénorphine* » [7]. Un des résultats inquiétants fait part **d'une surmortalité après l'arrêt du traitement plus d'une fois et demi supérieure dans le groupe buprénorphine + naloxone**. Notons aussi la fréquence plus élevée d'hospitalisation liée à une intoxication opiacée plus importante dans le groupe 'association', révélatrice peut-être de consommations illicites plus fréquentes.

Dans la discussion, les auteurs avancent l'hypothèse selon laquelle cette surmortalité, chez les patients après l'arrêt du traitement buprénorphine + naloxone, pourrait être liée à la naloxone elle-même. En effet, **l'exposition prolongée à des faibles doses de naloxone rendrait l'individu plus sensible au risque d'overdose en cas de re-consommation après l'arrêt du traitement** (*upregulate opioid receptors or limit the downregulation of the opioid receptors that occurred with the prolonged use of BUP*). Cela rappelle que, contrairement à la légende, la naloxone est bien absorbée par voie sublinguale et pas seulement par voie injectable. Un patient avec une posologie journalière de 12 mg de buprénorphine associée à 3 mg de naloxone absorbe environ 0,3 mg de naloxone. C'est la biodisponibilité de la naloxone par voie sublinguale. A moins qu'il s'agisse d'un biais de recrutement évoqué lui-aussi par les auteurs.

En septembre 2017, dans MMD – *Medicina Delle Dipendenze - Italian Journal of Addiction*, une étude menée sur 2 461 patients suivis dans 27 services spécialisés [8] montre **une fréquence d'injection supérieure avec l'association comparée à la buprénorphine seule**, malgré une préférence moindre pour l'injection de l'association.

En France, malgré l'historique 'buprénorphine', aucune étude sérieuse et indépendante n'a été menée. La diffusion anecdotique de Suboxone® a rendu par ailleurs très difficile l'évaluation de son intérêt, y compris au travers des données d'addictovigilance ou d'autres dispositifs comme Oppidum ou Opema [9].

Intérêt pour les patients ou les firmes

Il faut également bien avoir à l'esprit que ces formulations (*association de principes actifs, formulations non détournables*) ont avant tout pour objectif de prolonger la mainmise de certaines bigs pharmas sur des marchés sur lesquels elles ont beaucoup investi. Il n'est donc pas étonnant de voir arriver ces 'nouvelles' formes au moment où les brevets des firmes tombent dans le domaine public. De nouveaux brevets leur permettent ainsi d'éviter l'invasion des génériques. L'arrivée de Suboxone® en France, qui devait dans les rêves les plus osés des dirigeants de la firme remplacer Subutex®, coïncide à quelques mois près à la mise sur le marché des génériques à base de buprénorphine. C'est une pratique courante dans l'industrie du médicament et qui dure depuis plusieurs décennies, dans tous les domaines thérapeutiques.

Réduction des risques ou risques plus élevés

Les médicaments abuse-détrent, *a fortiori à vocation punitive en cas de détournement*, ne s'intègrent pas dans une approche 'Réduction des Risques et des Dommages' qui a réussi, non sans mal, à s'imposer en France. Proposer, avec le soutien enthousiaste, intéressé et parfois naïf des firmes pharmaceutiques, des formes non-détournables à des usagers en difficultés dont la tendance est parfois de détourner les médicaments qui leur sont proposés, **est souvent contre-productif en termes de prises de risques** :

- *Ils peuvent sortir du système de soins devenu alors peu empathique ;*
- *Ils peuvent aussi se détourner (à leur tour !) des formes qui leur sont proposées-imposées au profit d'autres formes toujours présentes sur le marché et acquises par un nomadisme médical ;*
- *Ils peuvent revenir sur le marché parallèle et retrouver les substances dont ils sont devenus dépendants (héroïne en l'occurrence), dont la qualité est aléatoire et avec des produits de coupe plus dangereux que la substance elle-même.*

Nos Autorités de Santé ont bien compris ces enjeux. ANSM et Mildeca notamment ont par exemple encouragé le développement d'une substitution injectable, à base de buprénorphine, pour les injecteurs de buprénorphine ou, plus généralement, pour les 'injecteurs' qui pourront alors entrer dans une modalité thérapeutique accompagnée par des professionnels aidants et non contraignants.

Concernant spécifiquement les injecteurs d'héroïne, peu enclins ou non prêts à une substitution sublinguale, avec ou sans naloxone, ni orale par méthadone, l'absence de programmes 'héroïne injectable', validés pourtant scientifiquement depuis plusieurs années [3] et mis en œuvre dans plusieurs pays, a pour conséquence **une persistance de l'utilisation de sulfates de morphine, injectés dans la plupart des cas**. Les usagers y retrouvent l'effet de l'héroïne injectée. Le sulfate de morphine est effectivement, de toutes les substances pharmaceutiques disponibles, ce qui se rapproche le plus de l'héroïne – diacétylmorphine, avec la qualité pharmaceutique en plus !

Mais là-aussi, la tentation existe parfois de limiter le détournement en proposant des formes non-injectables en l'occurrence de Skenan® (*extrait d'un compte-rendu d'une commission technique à l'ANSM : « Une modification de la galénique du Skenan® afin de limiter les risques d'injection devrait également être envisagée »* [4]). Qui peut penser sérieusement que rendre ce médicament non-injectable règlera le problème du détournement dans la population d'usagers qui se l'injectent ? Qui peut imaginer un instant que les injecteurs actuels de Skenan® passeront à la voie orale si le Skenan® devient non-injectable, sans se tourner vers d'autres opiacés, notamment illicites comme l'héroïne, toujours présente sur le marché ?

Citons ici l'étude australienne récente elle-aussi [5], intelligemment menée, et qui a parfaitement montré l'inutilité en terme de Santé Publique de recourir à des stratégies de ce type. À l'occasion du retrait d'une forme d'oxycodone détournée au profit d'une nouvelle forme dite tamper-resistant (*inviolable*) par la firme Mundipharma, les chercheurs ont conclu à **une absence de bénéfices en matière de Santé Publique** liée à des transferts vers d'autres médicaments sur le marché. Cette publication a fait l'objet d'un résumé par Benjamin Rolland dans les colonnes du Flyer [6]. Aux Etats-Unis, cette stratégie a conduit à **une brutale augmentation des overdoses liée au recours sur le marché noir d'une héroïne coupée aux fentanylloides**.

S'il est toujours intéressant de disposer de nouvelles options pharmacologiques pour élaborer des traitements sur mesure, tant sur le plan pharmacologique que dans les mesures d'accompagnement non pharmacologiques, nous avons accueilli l'arrivée d'une nouvelle présentation de buprénorphine-naloxone, Zubsolv®, avec le même manque d'enthousiasme que nous avons manifesté à l'occasion de l'arrivée de Suboxone®. L'échec de Suboxone®, lancé à la conquête de Buprélant [1] il y a quelques années, nous a donné raison, ainsi que les publications récentes mentionnées dans cet article.

Comme notre collègue australien, Andrew Byrne, nous pensons que **la buprénorphine est une option intéressante, mais plutôt sans naloxone** associée, ce qui répond à la question-titre de cet article. Et, de préférence, **dans le cadre d'une approche 'Réduction des Risques et des Dommages'**, peu compatible avec le concept très moral d' 'abuse-deterrent'. Nous manifestons donc vis-à-vis de Zubsolv® les mêmes réserves que nous avons évoquées lors de l'arrivée de Suboxone®. Sa seule 'originalité' est de proposer une gamme de dosages différents des formes de Subutex®, génériques et Suboxone® existantes.

Rien de plus !

Références :

1. <http://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/buprelant.pdf>
2. http://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/association_buprénorphine-naloxone_flyer_57.pdf
3. <http://www.cochrane.org/fr/CD003410/heroin-pharmaceutique-dans-un-programme-de-maintien-a-heroin-destine-aux-heroinomanes-chroniques>
4. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8cc39eaa89a359feb0ce34cf544683b9.pdf
5. [http://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(18\)30003-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(18)30003-8/fulltext)
6. http://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/australie_lancet.pdf
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29433352>
8. <https://www.medicinadelledipendenze.it/rivista/tutti-i-numeri/terapia-agoniste-una-ricerca-dai-serd-italiani/il-misuso-inietti-vo-di-farmaci-nei-pazienti-in-terapia-sostitutiva-oppioide-preso-27-serd-italiani-qual-%C3%A8-la-sostanza-pi%C3%B9-appetita-o-pi%C3%B9-pericolosa.html>
9. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1b4ea6570d0e8ecc9b471eae7547ecaa.pdf

Dans le cadre de la rédaction de cet article, les auteurs n'ont aucun lien d'intérêt avec les firmes qui commercialisent les médicaments cités dans cet article ou toute autre firme

American Story !

De la prohibition des opiacés (1914) à la crise des opioïdes (1995-2018)

Dr Bertrand Lebeau Leibovici, CSAPA Valjean, Montfermeil (93)

Du Harrison Act (1914) aux années 30

La grande vague de prohibition née dans les années 1880 dans le monde occidental aboutit aux premières conférences internationales (Shanghai, 1909, et La Haye, 1912). Dans le même temps, les premières législations nationales apparaissent aux Etats-Unis (1914), en France (1916), en Grande-Bretagne (1920).

Précédant de 5 ans la « loi sèche » (Volstead Act) de 1919 qui prohibera l'alcool durant 15 ans, le Harrison Act vise à interdire la production, l'importation et la distribution d'opiacés (opium, morphine, héroïne) et de cocaïne. En principe, il n'empêchait pas les médecins de prescrire. Mais à condition, précisait la loi, que ce soit « dans l'exercice de leur profession » et « à des fins médicales légitimes ». Que sont des fins médicales légitimes ?

La « maintenance » chez les morphinomanes et héroïnomanes ne fut pas considérée comme « légitime ». Dans un pays où le monde médical et pharmaceutique était bien moins structuré qu'en Europe et, de manière beaucoup plus récente, l'application du Harrison Act donna lieu à un bras de fer.

Entre 1914 et 1920, 44 narcotic clinics ouvrent, dont certaines pratiquent la maintenance (1). La plupart de ces cliniques vont subir le harcèlement des agents fédéraux du Narcotic Bureau qui utilisa, selon les termes de David Musto, « threats and intimidation » (2).

« Au final, entre 1914 et 1938, 25 000 médecins sont traduits en justice pour vente de narcotiques, 3 000 font de la prison et des milliers d'autres sont rayés de l'Ordre. » (3)

Une fois les médecins récalcitrants mis au pas, les pharmaciens obtiennent le monopole de la vente et l'American Medical Association devient un partenaire légitime des pouvoirs publics. La prescription relève désormais de la compétence exclusive de l'Etat fédéral. Aux Etats-Unis, comme dans presque tout le monde occidental, l'utilisation médicale de morphine s'effondre des années 20 aux années 80.

Dans ce pays jeune où, 70 ans auparavant, des milliers de médecins ont été incarcérés pour prescriptions abusives d'opiacés, la plus grande épidémie d'overdoses d'opiacés jamais vue au monde va commencer par... des prescriptions massives rédigées par des médecins !

La crise américaine des opioïdes : un évènement sans précédent

Depuis 1990, le nombre d'overdoses principalement liées aux opiacés a été multiplié par 500 % aux Etats-Unis. Il était d'environ 8 500 il y a 25 ans, 52 000 en 2015 et ce nombre continue à croître puisqu'on évalue à près de 60 000 le nombre de décès liés aux opiacés en 2016. Cela en fait la première cause de décès aux US chez les moins de 50 ans avant les accidents de voiture, les homicides, les suicides ou les décès par sida (4). Que s'est-il passé ?

Tout d'abord, cet « évènement » est sans équivalent dans l'histoire moderne des drogues. Ensuite, c'est un immense paradoxe. Les Etats-Unis prohibent en 1937 le cannabis (Marijuana Tax Act) et déclarent, à partir de 1971 et sous l'administration Nixon, la « guerre à la drogue ». Et c'est ce pays qui est victime de la plus vaste, la plus impressionnante, la plus profonde « crise » ou « épidémie » d'overdoses aux opiacés jamais décrite au point que l'espérance de vie a baissé ces dernières années en particulier chez les Blancs.

Tout commence, à partir des années 70 et 80, par une nouvelle (et heureuse) sensibilité sociétale à la question de la douleur dans le monde occidental.

Soulager la douleur

Pendant des décennies, des années 20 aux années 90, les médecins ont été très réticents à prescrire des opiacés dans la douleur. La morphine n'était utilisée que chez des patients cancéreux, souvent en fin de vie, au point que, dans l'opinion, morphine signifiait mort imminente ou proche.



Cette « morphinophobie » (5) s'explique en bonne partie par la période qui précède et qui va des années 1870 aux années 1920 où la morphine et l'héroïne (diacétylmorphine) furent très largement prescrites, tant pour les douleurs physiques que morales.

On ignorait alors ou on découvrait que ces substances pouvaient provoquer une « faim » qui poussait le patient à augmenter les doses tout en devenant physiquement dépendant : la morphinomanie était née. Bien entendu, il n'était pas question de « donner de la drogue aux drogués » et le médecin devait savoir se méfier des stratagèmes diaboliques que ces pervers (6) n'hésitaient pas à utiliser pour obtenir une prescription...

L'opiophilie des années 1870/1920 fut donc suivie d'une période d'opiophobie des années 1920/1990. Mais, à partir des années 1970 et 80, se produit une véritable mutation dans la manière dont nos sociétés conçoivent la douleur. Faut-il absolument qu'une femme enfante dans la souffrance alors que des techniques comme la « péridurale » peuvent rendre l'accouchement moins douloureux ? Doit-on attendre qu'un patient cancéreux qui présente des métastases osseuses soit au seuil de la mort pour qu'on le soulage enfin sous prétexte qu'il pourrait devenir dépendant d'un opiacé ? D'où vient ce dogme étrange selon lequel les enfants ne souffrent pas et qu'en conséquence, il est inutile de les prendre en charge sur ce plan ? Pourquoi s'interdire de soulager par des prescriptions courtes les patients qui viennent de subir une intervention chirurgicale alors que l'on sait que la période algique est maximale durant les deux, trois ou quatre jours qui suivent immédiatement l'opération ? On pourrait multiplier les exemples. Désormais, il est du devoir du médecin de « soulager la souffrance ».



Premier temps : une explosion de l'offre d'opioïdes sur le marché légal.

Changer la mentalité des médecins :

Si la douleur doit être soulagée, il faut combattre la mentalité opiophobe des médecins. La presse médicale, tant en Europe qu'aux Etats-Unis, se couvre d'articles savants qui expliquent que lorsqu'on prescrit un opiacé à un patient qui souffre, il est exceptionnel qu'il devienne dépendant. Ainsi, le rapport Roques sur la dangerosité des drogues écrit : « *Malgré les répercussions très importantes sur la santé de la consommation illicite d'opiacés, les effets secondaires provoqués par la morphine dans une indication d'analgésie sont pratiquement inexistantes, lorsqu'elle est utilisée de manière rationnelle. Ils ne devraient donc pas limiter l'utilisation clinique de la morphine dans une indication d'analgésie* » (7). Et dans le fameux tableau qui résume la dangerosité des drogues (8) et qui a été si souvent utilisé, on lit sous la colonne « héroïne (opioïdes) » que la dépendance physique et la dépendance psychique sont très fortes et la toxicité générale forte. Mais une petite note de bas de page indique, fort à propos : « *Pas de toxicité pour la méthadone et la morphine en usage thérapeutique* ». Passons rapidement sur la méthadone puisqu'elle est prescrite à des patients qui présentent déjà une « dépendance majeure aux opiacés ». Examinons l'autre situation, celle du patient algique.

Par quel miracle la très forte dépendance physique que provoque la morphine disparaît-elle lorsqu'elle est prescrite au long cours chez un patient douloureux ? Ce qui autorise ces évidentes contradictions, c'est une cause juste : convaincre les médecins qu'on leur a raconté des sornettes et qu'il faut prescrire des opiacés dans la douleur. On affirme donc que, contrairement au toxicomane qui « cherche sa dose », le patient algique ne demande qu'à être soulagé ; et si la thérapeutique est bien conduite, le risque de le voir devenir dépendant, ou pire, succomber, est infime. Ce n'est, hélas, pas vrai mais qui veut la fin veut les moyens. Et, lentement, les médecins se remettent à prescrire tandis que la médecine de la douleur, l'algologie, prend son envol et que naissent dans de nombreux hôpitaux des consultations de la douleur. Des obstacles « administratifs », comme le carnet à souches en France, sont supprimés.

La prescription d'oxycodone, symbole du premier moment de la crise

Profitant de cette nouvelle sensibilité, la plupart des laboratoires fabricants d'opiacés et ayant accès au marché américain ont menti et en toute connaissance de cause. Une substance résume ces mensonges : l'oxycodone.

Tout comme l'héroïne, l'oxycodone est un opiacé semi-synthétique. Mais si l'héroïne dérive de la morphine, elle-même extraite de *Papaver somniferum*, l'oxycodone dérive, elle, de la thébaïne, le principal alcaloïde extrait de *Papaver bracteatum* ou pavot perse. La thébaïne n'est pas directement utilisée comme médicament mais elle peut

générer une vaste gamme d'opiacés soit agonistes purs (*oxycodone*, *oxymorphone*) soit agonistes partiels (*nalbuphine*, *buprénorphine*) soit antagonistes (*naloxone*, *naltrexone*).

Synthétisée en 1916, l'oxycodone commença à être utilisée comme antalgique dès 1917, « l'année de l'enthousiasme initial » (9). Dès 1919, des cas de toxicomanie iatrogène à l'Eucodal, son premier nom commercial, sont décrits. Lors de la « Convention de limitation » de Genève en 1931, l'oxycodone fait partie des 14 premières drogues classées dans le groupe 1 (10). Et, en 1939, l'Organisation de la Santé de la SDN considère que « le danger de contracter une assuétude en prenant de l'Eucodal ne devrait pas être considéré comme moindre que le risque de morphinomanie » (11). Ajoutons qu'après la guerre, les suppositoires d'Eubine bénéficient d'une grande « popularité ».

Lorsqu'en 1995, Purdue Pharma met l'OxyContin® sur le marché américain, avec une galénique à libération prolongée permettant, en théorie, une analgésie en deux prises qui couvre le nycthémère, le dossier de l'oxycodone où s'accumulent des informations depuis plus de 70 ans, ne permet certainement pas de dire qu'elle n'entraîne ni dépendance ni risque d'overdose, ce que Purdue va pourtant répéter ad libitum pendant les dix années qui suivront tandis qu'il engrange de gigantesques profits.

La Food and Drug Administration (FDA) accepta rapidement d'étendre les indications de l'OxyContin, commercialisé en 1995, à toutes les douleurs intenses qu'elles soient ou non cancéreuses en particulier les douleurs d'origine rhumatologique. La levée de l'obstacle légal lié au cancer fut une occasion dont se saisirent immédiatement les laboratoires les plus entreprenants à commencer par celui qui est désormais montré du doigt par toute l'Amérique : Purdue Pharma. La FDA accepta aussi les dosages à 40 puis 80 puis... 160 mg.

Or, aux Etats-Unis, contrairement à l'Europe, il est possible de faire, dans les médias grand public, de la publicité pour de nombreux médicaments sur prescription. Purdue se lança alors dans une intense campagne de promotion télévisée qui visa d'abord les 70 millions de lombalgiques étatsuniens en leur tenant à peu près le discours suivant : « *Vous souffrez. Ce n'est pas normal. Vous n'avez aucune raison de souffrir. Un médicament, l'OxyContin, peut changer votre vie. Il ne provoque ni dépendance ni risque de surdose. Demandez à votre médecin de vous le prescrire.* » Ce fut un franc succès ! Et un énorme mensonge ! Les campagnes de marketing furent d'une agressivité encore jamais vue. Et les ventes explosèrent.



Quand certains laboratoires achètent les « leaders d'opinion »

On sait aujourd'hui, après les enquêtes menées par les meilleurs journaux américains (*New York Times*, *Washington Post*, *New Yorker*, etc.) que certains laboratoires, à commencer par Purdue, ont acheté de nombreux et parfois prestigieux leaders d'opinion du monde médical. À charge pour eux de convaincre leurs collègues de prescrire *largamano* de l'oxycodone, de l'hydromorphone ou du fentanyl dans des indications de plus en plus larges. Les laboratoires ont aussi embauché, avec de confortables salaires, des experts venus des administrations avec une prédilection pour la FDA !

Par ailleurs, de l'oxycodone a été associée à de l'aspirine dès les années 50 puis au paracétamol, ce qui en banalise complètement la prescription. En France de telles associations existent mais uniquement avec de la codéine ou du tramadol c'est-à-dire des antalgiques de niveau 2, jamais de niveau 3. Pour tout médecin non spécialiste, l'association d'un opiacé avec de l'aspirine ou du paracétamol (13) signe la faible dangerosité pour ne pas dire l'innocuité de cet opiacé.

L'oxycodone est un opiacé délicieux...

Malgré tout, on comprend mal pourquoi l'OxyContin a rencontré un tel succès. Car le marketing n'explique pas tout. Il y a un secret : tout comme l'héroïne, l'oxycodone est un opiacé « délicieux ». Il procure une douce euphorie à laquelle la plupart des êtres humains restent rarement insensibles. Tout le monde ou presque succombe à son charme, tant les usagers de drogues que les patients, qui découvrent ce médicament parce qu'ils souffrent.

Or ce n'est pas le cas de tous les opiacés et on confond souvent l'euphorie que provoque un opioïde avec le poids de la dépendance qu'il génère. Prenons la méthadone. Elle engendre une forte dépendance physique. Pourtant, elle joue un rôle mineur dans la crise actuelle des opioïdes aux Etats-Unis alors même qu'elle a, dans ce pays, une double indication : comme TSO et comme antalgique de niveau 3. L'explication la plus probable ?

La méthadone est un opiacé « lourd » qui efface avec beaucoup d'efficacité les signes de manque, mais elle est très peu euphorisante.

Cherchez dans la littérature, vous ne trouverez pas, à ma connaissance, d'échelle d'euphorie des opiacés et c'est bien dommage ! On parle volontiers de la plus ou moins grande dépendance physique que provoque une substance, rarement de l'ivresse agréable, du plaisir qu'elle peut procurer. Certes, si un patient prenant de la méthadone comme TSO augmente la dose, il « piquera du nez » et certains peuvent aimer cet effet commun aux opiacés. Mais il n'a rien à voir avec l'euphorie.

J'ai fini par trouver, grâce au « Flyer » qui a suivi avec une grande attention la crise des opioïdes, la référence à un article de Corner et al. (14) qui « évoque un potentiel hédonique plus important avec notamment la préférence d'usagers de drogues opiacées qui en parlent comme de la Rolls-Royce des opioïdes (*pour les effets subjectifs qu'elle entraîne*). »

Tentons de construire une échelle d'euphorie des opiacés. Tout en haut, on trouverait l'héroïne, l'oxycodone, le dextromoramide (Palfium®) et la morphine ; puis viendraient la péthidine, le tramadol, l'oxymorphone et le fentanyl ; ensuite, la codéine et la buprénorphine ; enfin la méthadone. La crise des opioïdes devrait nous encourager à distinguer les Bentley des Twingo...

Les laboratoires pouvaient-ils l'ignorer ? C'est bien improbable. Mais ils ont été aidés en cela par le désintérêt du monde médical pour cette question pourtant cruciale. Ce savoir relève de « l'expertise propre » de l'usager de drogues pour parler comme Isabelle Stengers et Olivier Ralet (15). Mais beaucoup de spécialistes, malgré le discours rituel et politiquement correct sur le savoir des usagers, crucial, indispensable, etc. ne s'y intéressent pas vraiment. Il arrive ainsi qu'ils passent à côté de facteurs explicatifs de première importance.

Quant aux usagers, ils se sont longtemps tus et n'ont partagé qu'entre eux leurs secrets d'abord parce que l'on ne leur demandait pas leur avis, ensuite parce que partager des secrets avec les non-usagers ne leur attirait, le plus souvent, que des ennuis. Depuis l'épidémie de sida et le développement de l'auto-support, ils parlent. Pour le sujet qui nous occupe, en voici un instructif exemple.

Le site « Psychoactif » a eu la bonne idée de faire un « petit sondage » auprès de ses membres en mars 2018. Il leur a posé la question suivante : « Quel est pour vous votre morphinique/opioïde préféré ? Et pourquoi ? Quel effet principal recherchez-vous avec (euphorie, relaxant, forte somnolence...) ? Comment le consommez-vous ? »

Voici le résumé de l'une des réponses :

« Ma préférence va à l'oxycodone (...). Lors de mes premières boîtes, je ne pensais qu'à la prochaine dose une fois que les effets commençaient à pointer le bout de leur nez.

Le côté négatif... La difficulté à gérer les doses mensuelles...

Je ne suis jamais satisfait et si je m'écoute, le traitement de 28 jours n'en fera même pas 10. C'est presque "un combat de tous les instants" pour ne pas exploser le dosage quotidien. (...)

Je me permets de signaler que la dépendance psychologique est apparue quasi instantanément à la première prise et que la dépendance physique n'a pas tardé à suivre en consommant de façon journalière ».

Ces quelques lignes éclairent d'un jour plus cru la crise américaine des opioïdes que bien des expertises à qui échappe l'essentiel.

Deuxième temps : du marché légal au marché clandestin

Les galéniques « abuse deterrent » et « tamper resistant », symboles du passage au marché noir

Devant l'augmentation des overdoses, plusieurs administrations américaines s'inquiètent au début des années 2000 et demandent aux laboratoires qui commercialisent ces opioïdes de faire quelque chose (!).

Pour se défendre, certains d'entre eux ont utilisé l'argument suivant : ceux qui décèdent ne sont pas des patients mais des usagers de drogues qui ne respectent pas les quantités et qui, au lieu d'avaler le comprimé, le mâchent ou l'écrasent pour le sniffer ou l'injecter. Voilà d'où vient tout le mal ! Cet argument ne tient pas. Environ 80 % des Américains qui sont aujourd'hui dépendants des opiacés ont commencé à les consommer après une prescription médicale pour des douleurs.

La réponse fut donc dans la mise au point de galéniques dissuadant l'abus (« abuse deterrent ») par l'association oxycodone/naloxone et résistants à l'altération (« tamper resistant ») ce qui était censé décourager le mésusage par sniff ou injection. Loin de résoudre la crise, ils favorisèrent le passage de consommateurs d'opiacés sur prescription vers le marché clandestin (16).

La FDA acceptera de valider et cela aura des effets désastreux. Il semble d'ailleurs que Purdue, qui fut à la pointe du combat contre le mésusage, ait d'autant plus volontiers enfourché ce cheval que l'OxyContin, sous sa forme ancienne allait tomber dans le domaine public et pouvoir être génériqué...

Troisième temps : de l'héroïne coupée aux fentanyl sur le marché clandestin

Les fentanyl, symbole du troisième temps et d'une rupture sans précédent

Il a, jusque-là, beaucoup été question de l'oxycodone mais un autre opioïde, ou plutôt un groupe d'opioïdes, joue alors un rôle essentiel dans la crise : les fentanyl. Synthétisé en 1959, le premier fentanyl fut d'abord utilisé en anesthésiologie sous le nom commercial et tout à fait explicite de Sublimaze. Il fut ensuite prescrit dans la douleur sous de nombreuses formes, parmi lesquelles des patchs (Durogésic), des comprimés transmuqueux (Actiq), des sprays (Instanyl). Le fentanyl a de nombreux dérivés dont trois au moins (l'alfentanyl, le remifentanyl qui a une action très courte et le sufentanyl, le plus puissant) sont utilisés en médecine humaine. Le carfentanyl, le plus puissant opiacé jamais synthétisé, n'est utilisé qu'en médecine vétérinaire. Les fentanyl non-pharmaceutiques (FNP) y compris le carfentanyl sont vendus sur le marché clandestin ou sur le net et sont à l'origine de milliers de décès (17).

Euphorisants même s'ils le sont moins que l'oxycodone ou l'héroïne, d'action brève, ils ouvrent, par leur puissance, une page totalement inédite dans l'histoire bicentenaire des opiacés. Les fentanyl légaux donc prescrits, ont certes tenu une place dans l'amoncellement des cadavres. Mais c'est sur le marché clandestin qu'ils font un carnage. Les premiers cas documentés de décès liés aux Fentanyl Non Pharmaceutiques (FNP) datent des années 90 en Suède et en Italie. Au début des années 2000, c'est en Estonie qu'on les retrouve mais c'est aux Etats-Unis et au Canada qu'ils sont à



l'origine de milliers d'overdoses. D'autant qu'en 1974, le carfentanyl est synthétisé. Son pouvoir analgésique est 10 000 fois (oui, dix mille !) celui de la morphine. Il devient une sorte de mythe puisqu'on dit que deux grains de sel de carfentanyl peuvent mener de vie à trépas. Bien-sûr, le fait que le carfentanyl soit 10 000 fois plus puissant que la morphine ne signifie pas qu'il provoque 10 000 fois plus d'overdoses mortelles. Mais avec ces substances, on a clairement passé un cap. Dans la rue, les FNP peuvent être vendus pour de l'héroïne et sur le net pour de l'oxycodone. Ce qui, dans les deux cas, laisse peu de chances à l'utilisateur tenu dans l'ignorance.

Les Blancs pauvres en première ligne

Cette crise présente enfin une particularité singulière : il s'agit, pour la première fois depuis des décennies, d'une épidémie qui touche principalement les Blancs. Pas n'importe quels Blancs d'ailleurs : des hommes qui vivent à la campagne ou à la périphérie de villes moyennes, dans des régions qui ont subi de plein fouet la désindustrialisation et les ravages de la mondialisation. Et c'est parmi ces « petits Blancs » que se comptent majoritairement les 60 000 morts de l'année 2016. Or, la grande épidémie de consommation d'héroïne des années 60 et 70 puis l'épidémie de cocaïne/crack des années 80 et 90 touchaient prioritairement les « minorités visibles » à commencer par les Afro-Américains. Désormais ce sont les « morts par désespoir » des Blancs qui dominent le tableau (18).

Les Fentanyl Non Pharmaceutiques (FNP) sur le marché clandestin

Que se passe-t-il dans le même temps sur le marché clandestin ? La consommation d'héroïne repart à la hausse. Les cartels mexicains ont vite compris que la demande augmentait. Mais, à partir de 2010, cette héroïne est fréquemment coupée aux FNP. Elle provient le plus souvent de Chine et du Mexique. De plus, les précurseurs qui permettent de fabriquer des FNP sont assez faciles à trouver tandis que la synthèse est relativement simple. La sur-prescription médicale d'opioïdes (*dont le fentanyl pharmaceutique*) et le dynamisme du marché clandestin agissent alors en synergie. Deux décès sont le symbole du drame américain : la mort à 46 ans de l'acteur Philip Seymour-Hoffman qui, 25 ans après avoir cessé de consommer de l'héroïne, se remet à shooter pour mourir d'une overdose et la rock star Prince emportée par une OD de fentanyl.

La longue inertie de la Food and Drug Administration

Aujourd'hui, la « crise des opioïdes » a fait et continue à faire l'objet d'une impressionnante couverture médiatique (19). Mais il n'en a pas toujours été ainsi, loin s'en faut. Et il y a quelque chose de mystérieux dans le retard avec lequel les spécialistes puis la société américaine toute entière ont pris conscience du drame qui se jouait. Dès le milieu des années 90, la prescription d'opiacés dans la douleur augmente et dès les années 2000, les chiffres de décès sont alarmants. Or, les Etats-Unis possèdent trois administrations que le monde entier leur envie : tout d'abord la Food and Drug Administration (FDA) dont l'une des missions consiste à autoriser la mise sur le marché des médicaments puis à suivre le destin de chacun d'entre eux. Or, elle est sur le banc des accusés : l'extension précoce des indications de l'OxyContin aux DCNC et qui a ouvert un énorme marché, la validation des hauts dosages par unité de prise, celle des galéniques « abuse deterrent » dont la principale conséquence a été d'accélérer la fuite des patients vers l'héroïne du marché clandestin, sa lenteur à prendre la mesure de la catastrophe ont terni durablement son image tandis que circulent des rumeurs de corruption. Ensuite, le National Institute on Drug Abuse (NIDA) qui, fort d'un budget d'un milliard de dollars par an, est la plus importante structure de recherche sur les drogues et les addictions au monde. Enfin, le Center of Disease Control (CDC) d'Atlanta considéré comme la meilleure institution en matière d'épidémiologie. Or, ces structures n'ont pas vu venir la catastrophe. Ou plutôt ne l'ont vue que quand tout le monde la voyait.

Et, par un paradoxe ironique, seule la Drug Enforcement Administration (DEA), bras armé de la « guerre à la drogue », honnie par tout ce que les Etats-Unis comptent comme ennemis de la « prohibition punitive », partisans d'une réforme des politiques de drogues, activistes de la réduction des risques et des dommages, seule la DEA donc, tenta, sans grand succès d'ailleurs, de calmer la folie « prescriptive » qui avait gagné une bonne partie du monde médical et d'obliger les laboratoires pharmaceutiques, à commencer par Purdue Pharma, à cesser de pousser, par tous les moyens, les médecins à prescrire à tour de bras de l'Oxycontin dans les trop fameux « pills mills », les « moulins à pilules » et par boîtes de 100 comprimés.

Les certitudes ébranlées des « drug policy reformers » :

Thomas Szasz, psychiatre et grand libertarien, publie en 1992 « Notre droit aux drogues » (20), un livre au titre explicite et dans lequel, à la suite du John Stuart Mill (21) de « Sur la liberté » (1859), il dénonce « l'Etat thérapeutique » qui se mêle illégitimement de décider de ce que nous avons, ou pas, le droit de consommer. Le chapitre VII est intitulé : « Les médecins et les drogues : les dangers de la prohibition ». Szasz y dénonce l'opiophobie des médecins dans la douleur, les restrictions dans les prescriptions, plaide pour la vente libre des somnifères et des analgésiques et conclut ainsi son chapitre : « Sydenham (...) attribuait les pouvoirs miraculeux de l'opium de soulager la douleur à Dieu tout puissant. Ce que Dieu a donné, l'Etat thérapeutique l'a repris ». Thomas Szasz, mort en 2012, à 92 ans, écrirait-il le même chapitre aujourd'hui ? On peut sérieusement en douter.

Au final, on se bat à fronts renversés. Tandis que les « drug warriors » montrent du doigt ceux qui se sont battus avec courage pour que les patients qui souffrent soient soulagés, ces partisans de la « prohibition punitive » jubilent et tiennent ce type de discours : « La crise américaine donne une faible idée de la catastrophe que serait la légalisation des drogues ! On vous avait bien dit qu'elles étaient toutes dangereuses mais vous avez préféré écouter des démagogues irresponsables qui passent leur temps à expliquer qu'elles ne le sont pas. Et voilà où nous en sommes ! »

La prohibition au cœur de la crise des FNP :

Ce discours est habile mais mensonger, car la « loi d'airain » de la prohibition est au cœur de la crise. Elle se formule ainsi : fabriquer et vendre sur le marché clandestin la substance la plus puissante dans le plus petit volume (22). De plus, l'opacité du marché clandestin favorise les OD : comment savoir si un produit est coupé au fentanyl ?

Plus généralement, personne aujourd'hui n'est capable de mesurer quelles conséquences aura la crise américaine des opioïdes sur la politique des drogues en Amérique et dans le monde. Va-t-elle donner un coup d'arrêt à la prise en charge de la douleur, au développement des TSO et plus largement à une réforme des politiques de drogues fondée sur la santé publique, la réduction des risques et les Droits de l'Homme ? Allons-nous assister à la remise en cause d'acquis essentiels ? Il ne faut pas se cacher que la crise pose ces questions.

Bibliographie :

- (1) Annie Mino : « Analyse de la littérature sur la remise contrôlée d'héroïne et de morphine » Office Fédéral de Santé publique, Confédération Helvétique, 1990 et Annie Mino et Sylvie Arsever, « J'accuse les mensonges qui tuent le drogués », Calmann-Lévy, 1996.
- (2) David Musto, "The american disease, origins of narcotic control", Oxford University Press, 1987, p. 184.
- (3) Anne Coppel et Christian Bachmann, « Le dragon domestique, deux siècles de relations étranges entre l'Occident et les drogues », Albin Michel, 1989, p. 374.
- (4) Josh Katz, « You draw it : how bad is the Drug Overdose Epidemic ? », The New-York Times, 14 avril 2017.
- (5) Zoé Dubus, doctorante en histoire à l'université d'Aix a présenté le 8 mars 2018 un exposé sur la morphinophobie des médecins français dans le cadre d'un séminaire de l'EHESS dirigé par Alessandro Stella et intitulé « Consommations et prohibitions des drogues : approche transversale ».
- (6) Depuis Freud, le champ de la pathologie mentale se divise en névrose, psychose et perversion. Le pervers est quelqu'un qui sait où se trouve sa jouissance et qui peut recourir à tout moyen, y compris en violant la loi, pour y parvenir. Malheureusement, dans la « doxa » psychanalytique la Loi a trop souvent été confondue avec la loi de 1970...
- (7) Bernard Roques, « La dangerosité des drogues », Odile Jacob et La Documentation française, 1999, p. 168.
- (8) Ibid, p. 298.
- (9) Dr G. Varenne, « L'abus des drogues », Dessart, 1971, p. 136-141.
- (10) C'est à la « Convention pour limiter la fabrication et réglementer la distribution des stupéfiants » qu'apparaît pour la première fois un nouvel acteur et non des moindres : Harry Anslinger (1892-1975), premier commissaire du nouveau Federal Bureau of Narcotics et qui le restera jusqu'en... 1962. Cf Jay Sinha, « L'historique et l'évolution des principales Conventions Internationales de contrôle des stupéfiants. », Bibliothèque du Parlement du Canada <https://sencanada.ca/content/sen/committee/371/ille/library/history-f.htm>
- (11) Varenne, ibid, p. 137.
- (12) En France, six opioïdes forts à visée antalgique sont ainsi disponibles : la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la morphine, l'oxycodone et la péthidine. Et l'OxyContin LP® existe sous les dosages suivants : 5, 10, 20, 30, 40, 60, 80 et 120 mg. Comme dans de nombreux autres pays, les opiacés de niveau 3 sont réservés aux douleurs cancéreuses. Ainsi, il faudra attendre 2012 pour que les indications de l'oxycodone soient étendues aux douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC). Et, logiquement, c'est à partir de cette date que les prescriptions ont augmenté même si, en valeur absolue, elles restent basses.
- (13) L'association oxycodone-aspirine (5 mg/325 mg) vendue sous le nom de Percodan, a d'abord été commercialisée par Dupont Pharmaceuticals et prescrite aux Etats-Unis à partir de 1950. Elle a depuis été supplantée par le Percocet associant l'oxycodone au paracétamol avec, pour 325 mg de paracétamol, quatre dosages d'oxydodone : 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg.
- (14) Stéphane Robinet, Christian Lucas, Julie Bernard et Nicolas Franchitto, « Opioïdes et risques addictifs, mythes et réalités, Comment les prévenir », Le Flyer, novembre 2017, n° 69.
- (15) Isabelle Stengers et Olivier Ralet, « Drogues le défi hollandais », Les empêcheurs de penser en rond, édité par le laboratoire Delagrangé, 1991.
- (16) Voir en particulier William N. Evans, Ethan Lieber et Patrick Power, « How the reformulation of OxyContin ignited the heroin epidemic », The National Bureau of Economic Research, avril 2018 et Briony Larance, Timothy Dobbins, Amy Peacock, Robert Ali, Raimondo Bruno, Nicholas Lintzeris, Michael Farrel et Louisa Degenhardt, "The effect of a potentially tamper-resistant oxycodone formulation on opioid use and harm : main findings of the National Opioid Medications Abuse Deterrence (NOMAD) study", The Lancet psychiatry, 10 janvier 2018
- (17) Le fentanyl a de nombreux dérivés dont trois au moins : l'alfentanyl, le remifentanyl qui a une action très courte et le sulfentanyl, le plus puissant, sont utilisés en médecine humaine. Le carfentanyl, le plus puissant opiacé jamais synthétisé, est utilisé pour endormir de gros animaux type éléphant. Les fentanyl non-pharmaceutiques (FNP) y compris le carfentanyl sont vendus sur le marché clandestin ou sur le net et sont à l'origine de milliers de décès. Voir en particulier : « UNODC, Smart Update, Fentanyl and its analogues, 50 years on » et « OEDT, rapport européen sur les drogues, 2017 », en particulier p14-16 : « Opiacés, un problème qui change de nature » et « Opiacés de synthèse à forte teneur en principe actif : une menace croissante pour la santé ». On lira aussi avec profit « Fentanyl, effets, risques, témoignages » sur le site de Psychoactif : https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Fentanyl_effets_risques_t%C3%A9moignages
- (18) Anne Case et Angus Deaton, « Morbidity and mortality in the 21st century », Brookings papers on Economic Activity, spring 2017.
- (19) Ainsi le New Yorker du 30 octobre 2017 publiait la grande enquête de Patrick Radden Keefe : « The family that built an empire on pain » sur la famille Sackler tandis que le magazine « Time » consacrait l'intégralité de son numéro du 5 mars 2018 à un reportage photographique sur cette crise mais centré presque exclusivement sur les injecteurs.
- (20) Thomas Szasz, « Notre droit aux drogues » avec une préface de Francis Caballero, Les éditions du Léopard, 1994.
- (21) John Stuart Mill, « De la liberté », Presses Pocket, 1990.
- (22) Leo Beletsky et Corey S. Davis, « Today's fentanyl crisis : Prohibition's Iron Law revisited », International Journal of Drug Policy 46 (2017), p. 156-159.

Le gouvernement français, revenant sur sa décision de juin 2014, intégrera dans le calcul du Produit Intérieur Brut (PIB), le trafic de drogues. Il cède en cela aux exigences de Bruxelles qui demande depuis 2014 d'harmoniser les méthodes de calcul de cet indicateur de la croissance économique.

Pour envisager le sens de ce débat qui peut paraître curieux et surtout quelles conséquences pour la société et pour nous autres intervenant dans le champ des addictions, il faut comprendre ce qu'est le PIB et comment il se construit.

Le Produit Intérieur Brut, structure et évolution

D'une façon basique, on considère que le PIB se calcule ainsi :

$$\text{PIB} = \text{Consommation finale} + \text{Investissement} + \text{Dépenses Publiques} + \text{Exportations} - \text{Importations}$$

La comptabilité nationale (INSEE) étudie la création de richesses par l'homme, leur répartition et leur utilisation. Les richesses sont créées lors de la production sous forme de biens et services. Ceux-ci peuvent généralement s'échanger sur un marché, si bien qu'ils possèdent une valeur monétaire. C'est cette valeur monétaire qui permet aux comptables nationaux d'agréger des produits de natures différentes et donc de présenter une image synthétique de l'activité économique.

La comptabilité nationale établit une distinction claire entre les activités qu'elle considère productives, c'est-à-dire créatrices de richesse, et les activités qui se limitent à une simple redistribution de richesses. Elle ne tient pas compte d'une multitude d'activités qu'elle considère, malgré leur utilité sociale incontestable, comme ne relevant pas du champ de l'économie (comme le travail domestique des femmes et des hommes dans leur vie privée).

On peut considérer en gros que les activités productives sont celles qui satisfont à trois critères :

- Elles reposent sur le travail humain ;
- Elles représentent une utilité pour la collectivité considérée dans son ensemble ;
- Elles peuvent être évaluées sur une base monétaire.

Le travail est la base de toute activité économique, l'introduire dans la définition du champ de la comptabilité nationale permet d'exclure des activités productives, d'une part toute création de richesse qui ne peut être attribuée à l'homme, d'autre part l'ensemble des opérations financières. Ainsi, tout ce que la nature produit sans intervention humaine, par exemple les poissons de la mer, n'entre pas dans le champ des activités productives, contrairement à la pisciculture. De même, dans le domaine financier, un prêt n'est pas considéré comme une activité productive même s'il est utile aussi bien pour le prêteur que pour l'emprunteur.

Le point de vue de la comptabilité nationale est d'abord celui de la macroéconomie, c'est-à-dire un point de vue global. Ainsi, pour être prise en compte en comptabilité nationale, la richesse doit correspondre à une utilité sociale pour la société prise dans son ensemble et non à une utilité pour quelques-uns qui serait annulée par une nuisance pour d'autres.

La comptabilité nationale doit pouvoir décrire toutes les économies, y compris celles où le marché apparaît secondaire face au secteur public ou au secteur informel.

Ainsi, le vol n'est pas considéré comme une activité productive car il se fait au détriment de la personne volée. En revanche, les activités illégales comme le trafic de drogues ou la prostitution peuvent être intégrées dans le champ de la production car considérées comme réalisées sur une base volontaire, si



bien qu'elles peuvent être effectivement évaluées par les comptables nationaux malgré les difficultés pratiques évidentes liées à l'absence de sources fiables.

Dans quel but ?

Le PIB figure parmi les principaux indicateurs permettant de mesurer la croissance économique. Il constitue une base de comparaison "universellement" organisée et la méthodologie mise en œuvre pour le calculer fournit de nombreuses informations (*consommations intermédiaires, impôts, salaires, épargne brute, etc.*). Afin de pouvoir analyser l'ensemble des économies nationales, les comparer et organiser le marché international, un Système de comptabilité nationale (SCN) a été mis en place, défini par les Nations-Unies en 1953. Son guide méthodologique et sa structure (un pavé de 600 pages) est réactualisé tous les 15 ans, sa dernière version adoptée par l'ONU est le SCN 2008, résultant d'un travail mené principalement par les services des USA depuis 2004-2005.

L'Europe a transposé cette dernière en 2010 dans le Système européen de comptabilité nationale (SEC), qui devait entrer en vigueur dans tous les Etats de l'UE en 2014. EUROSTAT, l'équivalent de l'INSEE, est chargé de vérifier les comptes nationaux des états et de veiller à la bonne mise en œuvre du SEC. Des inspecteurs européens d'EUROSTAT sont en charge de vérifier la bonne exécution du calcul du PIB et ont compétence pour adresser des « observations » qui, si elles ne sont pas prises en compte, permettent à l'UE de faire payer des pénalités aux états.

En effet, la détermination de ce PIB sert de base à différentes contributions internationales dont, pour l'Europe celle des Etats au fonctionnement de l'UE, ce qui rend sensible pour Bruxelles la fiabilité et l'harmonisation des indicateurs qui servent à construire le PIB des Etats.

Les premières projections de l'évolution des PIB des Etats de la planète à l'aube du XXI^{ème} ont permis d'anticiper la forte évolution de la Chine qui passera devant les Etats Unis à l'horizon 2025. Les USA ont donc, dans la dernière version du SCN de 2008, demandé et obtenu l'introduction de nouveaux éléments dans le calcul du PIB, parmi les plus importants, la vente d'armes lourdes, l'intégration dans les investissements des dépenses de Recherche et Développement, mais également les retombées économiques du trafic de drogues et de la prostitution. En effet le chapitre 3.96 du SCN précise « *Les actions illégales qui correspondent aux caractéristiques des transactions (notamment un accord mutuel entre les parties) sont traitées de la même manière que les actions légales. La production ou la consommation de certains biens ou services, tels que les stupéfiants, peut être illégale, mais les transactions commerciales de ces biens et services doivent être enregistrées dans les comptes* ».

Ces changements méthodologiques permettaient aux USA de conserver encore de l'avance sur les Chinois, d'autant que tous ces changements, afin de conserver la comparabilité des PIB d'une année sur l'autre, sont rétroactifs sur les exercices antérieurs obligeant les comptables nationaux à reprendre toutes leurs données des années antérieures. Si la conséquence pour l'Europe n'a pas été sensible, la situation des pays européens a changé, notamment pour la Grande Bretagne qui est passé en 5^{ème} position des PIB devant la France, principalement du fait de l'intégration de la R et D et des droits sur la propriété intellectuelle (rôle important de la BBC dans la production culturelle), entraînant ipso facto une très forte augmentation de sa contribution au budget de l'UE, contribuant ainsi au désir de certains britanniques de sortir de l'UE.

Place dans le PIB de l'économie... souterraine

Mais comment mesurer les activités illégales ? Jusqu'où faut-il les intégrer dans le calcul du PIB ? A quel « prix de marché » les intégrer ?

Jusqu'à présent, la France estimait que certaines activités illégales ne relevaient pas d'activités "librement consenties" (*prostitution forcée, dépendance à la drogue*), et donc ne devaient pas être intégrées dans le PIB, à l'exception des activités de type « Escort girl » qui ont été intégrées dans la comptabilité nationale. Exit donc pour le PIB la part de la prostitution de rue car principalement fondée sur les réseaux mafieux (*quid de la prostitution sur internet qui se développe considérablement ?*), restait donc à intégrer le trafic de stupéfiants.

Notre pratique clinique nous permet de connaître de l'intérieur la vie de certains quartiers populaires par la proximité que nous avons avec nos patients et leurs familles.

Elle nous permet également de connaître au plus près la réalité de l'économie souterraine et ses effets sur la société. Nous pouvons constater que le trafic permet de « structurer » et « faire vivre » un très grand nombre de personnes. Comme le lierre ronge par ses racines les façades de vieilles bâtisses mais leur assure une cohésion qui leur permet de rester debout, l'économie souterraine gangrène la vie de ces quartiers mais demeure une réalité économique pour la plupart des habitants.

L'INSEE a annoncé en février dernier qu'elle le ferait pour le prochain PIB en mai (2018).

La méthodologie retenue s'appuie sur la valeur du produit vendu dans la rue, multiplié par la quantité consommée. Toutes ces données sont principalement issues des travaux des chercheurs de l'OFDT et de l'INHESJ (Institut National des Hautes Etudes de la Sécurité et de la Justice). Un ouvrage de référence a été publié par la MILDECA (« *L'argent de la drogue en France : estimation des marchés de drogues illicites en France* ») en 2016 mais avec des données datant pour l'essentiel de 2010. Les auteurs reconnaissent aisément qu'il ne s'agit là que d'une "approche exploratoire" d'une "estimation des chiffres d'affaires" en "déconstruisant le fonctionnement des organisations de trafic afin d'obtenir les principaux coûts que doivent prendre en charge les trafiquants".

Les auteurs du rapport sont plutôt mesurés sur le rôle que l'INSEE entend donner à leurs travaux car « rien que sur la consommation de cannabis, qui pèse près de 50 % du marché des drogues (*suivi par la cocaïne avec 39 %*), elle a fortement augmenté depuis 2010. Sur la seule période 2005 à 2010, ce marché a augmenté de 30 %, qu'en est-il depuis 2010 ? »

"En 2016, l'expérimentation du cannabis concerne 42 % des adultes de 18 à 64 ans. La consommation dans l'année s'élève à 11 % (15 % pour les hommes et 7 % pour les femmes), cette proportion s'avérant stable par rapport à 2014. L'usage régulier estimé en 2014 concernait 3 % de la population", détaille l'OFDT dans sa dernière étude "Drogues, Chiffres clés", publiée en 2017.

La consommation semble rester stable mais les prix flambent. Un autre rapport de 2016 de l'Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants (OCRTIS), confirme la tendance. D'après ce service de police spécialisé dans les stupe, on y apprend que le gramme d'herbe était vendu "5,50 € en 2006, 6,50 € en 2007, 7,50 € en 2011, 8,50 € en 2013". Le "chiffre d'affaires" du marché est donc largement orienté à la hausse et dépasserait les "2 à 3 milliards d'euros" aujourd'hui intégrés par l'Insee dans les comptes nationaux.

Au total, avec la non intégration des revenus du commerce de sexe clandestin et la seule intégration des revenus du trafic des stupéfiants sur la base des données de 2010, c'est une augmentation de l'ordre de 0,1 % du PIB que propose l'INSEE. Cela n'aura donc pas d'impact significatif. On reste ainsi assez loin de ce que pèse l'activité dissimulée, c'est-à-dire l'ensemble des activités légales, mais non déclarées, dont le poids sur l'économie française "oscille entre 3 et 4 % du PIB". Soit entre 60 et 80 milliards d'euros.

Conséquences possibles

Ces données évolueront obligatoirement du fait d'une approche plus fine qui accompagnera cette intégration dans le PIB.

Si le poids économique apparaît au premier abord très limité, son impact sociétal risque d'être beaucoup plus important.

Il est une réalité constatée par tous les statisticiens : le seul fait de mesurer quelque chose entraîne une modification de l'indicateur observé. Un peu comme en physique quantique, « plus l'intensité d'observation est grande, plus l'influence de l'observateur sur ce qui se produit est importante ».

Lorsque les Etats Unis décidèrent d'intégrer le trafic de stupéfiants dans le PIB, il s'en est suivi une évolution des législations des Etats vis-à-vis du plus important produit : le cannabis.

Si au niveau fédéral, l'usage, la vente, la possession, la culture ou le transport de cannabis sont illégaux, chaque état peut à son niveau légiférer sur la dépénalisation de la marijuana pour un usage récréatif ou médical, et si un système de réglementation était mis en place.

Nous assistons ainsi depuis ces 15 dernières années à une évolution considérable vis-à-vis du cannabis, de la législation des 50 états des USA avec 9 états qui l'ont légalisé, 10 qui l'ont dépénalisé et 14 qui l'ont légalisé pour un usage thérapeutique. C'est la période au cours de laquelle le travail sur l'évolution du SCN et l'adoption des mesures d'inclusion du trafic de stupéfiants dans le PIB ont eu lieu.

Ainsi l'intégration du trafic de stupéfiants, plus particulièrement du cannabis qui en représente la moitié, n'apportera pas dans l'immédiat une visibilité économique déterminante à travers le PIB, il est très probable qu'il représente la première étape d'un changement de regard de la société française et de nos élu-e-s et dirigeant-e-s sur la relation pour le moins au cannabis.

Afin de donner suite aux propos de notre ami Richard, nous reproduisons ici une 'news' publiée sur le site de « Libération » le 5 juin 2018.

L'institut statistique estime que l'apport du trafic de stupéfiants au PIB est de 2,7 milliards d'euros en 2017. Soit 0,12 % de la richesse nationale produite.

L'Insee a effectivement intégré les activités liées à la drogue (production, vente, consommation) dans le calcul du PIB 2017. Ce choix répond au souhait de s'aligner sur les pratiques la pratique des autres pays européens.

Selon l'institut statistique, **l'impact sur le PIB de la prise en compte du trafic de stupéfiants s'élève à 2,7 milliards d'euros en 2017** (0,12 % de la richesse nationale produite). Il s'agit du total de la consommation de drogue (3,1 milliards d'euros) minoré des importations (400 millions d'euros).

Comment l'Insee a calculé?

La base de ce chiffre est le rapport 2016 « L'argent de la drogue en France » publié par la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA) et l'INHESJ (Institut National des Hautes Etudes de la Sécurité et de la Justice). Lui-même est basé sur les résultats d'enquêtes auprès des ménages (proportion de consommateurs, fréquence et intensité de la consommation) et des estimations sur le prix médian de vente au détail des stupéfiants.

En s'appuyant sur les données de ce rapport, qui sont celles de l'année 2010, l'INSEE a d'abord évalué l'apport de chaque drogue au PIB, en additionnant les marges du commerce (qui vont dans la poche des revendeurs), les marges du transport (qui vont dans la poche des transporteurs) et l'autoproduction (dans le cas du cannabis seulement).



Ainsi, pour le cannabis, l'impact global sur le PIB était estimé en 2010 à 1 milliard d'euros. Pour la cocaïne, il est de 800 millions, et 0,2 Md€ pour les autres drogues.

Ces montants, calculés sur des données de 2010, ont ensuite été « vieillies », en prenant en compte divers effets, comme l'évolution des quantités, de la qualité et du prix des drogues consommées, les habitudes de consommation.

C'est ainsi que l'INSEE arrive à quelques 2,7 milliards.

De la RdR Tabac par l'e-cigarette (la vape)

Retour sur une expérience au CSAPA de Villeneuve la Garenne

Gwendal BÉRANGER, Dr Cristina MURESAN, Dr Florence GIANG, Pierre CHAPPARD

En dépit des risques de santé avérés, le tabac était en marge de l'accompagnement des patients dans notre CSAPA, pourtant généraliste. La cigarette électronique, d'abord introduite par les patients en salle d'attente (*et les professionnels en réunion*), a permis à l'ensemble des professionnels de réfléchir à la problématique tabac de nos patients et de proposer une recherche-action de réduction des risques sur trois mois.

Après des entretiens d'inclusion par le médecin, qui se font en fonction de la motivation des personnes à l'arrêt du tabac et de leurs problématiques de santé (*BPCO, bronchites, etc.*), quinze personnes du centre ont obtenu une e-cigarette de qualité (80 euros) moyennant une caution de 20 euros (*pour responsabiliser la personne*). Elles rencontraient ensuite un éducateur pour le prêt et les explications sur l'utilisation de l'e-cigarette et devaient s'engager à un suivi régulier sur trois mois. Afin d'acquérir les e-cigarettes et les e-liquides, le CSAPA avait au préalable effectué un partenariat avec une boutique spécialisée à proximité du centre.



Cette action est née à la suite de divers constats de « terrain » observés au sein du CSAPA :

- Les problématiques pulmonaires et les insuffisances respiratoires sont de plus en plus fréquentes chez un public vieillissant mais l'addiction tabagique est jusqu'à présent peu prise en compte au sein du CSAPA.
- Beaucoup de nos patients ont des ressources faibles mais il faut un investissement conséquent de 150 euros pour commencer le vapotage et choisir son e-liquide. Avoir une cigarette électronique de qualité est un gage de réussite de l'arrêt du tabac.
- Avoir une bonne cigarette électronique ne suffit pas. Il faut aussi de la technicité (*changer les résistances*) pour que la transition vers la vape se passe bien.
- L'utilisation de l'e-cigarette comme outil de RdR/tabac émane des usagers. Cet outil issu du savoir expérientiel des usagers correspond aux valeurs du CSAPA.

Le postulat de départ était de tenter l'expérience de l'e-cigarette afin de réduire et/ou d'arrêter la consommation de tabac. Il s'agissait dans un premier temps de substituer les cigarettes dites « réflexes » au profit de l'e-cigarette. Les personnes pouvaient cependant conserver les cigarettes dites « plaisirs » : celle du matin, après le repas, celle qui accompagne un verre de vin, etc. Le souhait était de procéder à une réduction de la consommation étape par étape en respectant le projet de chacun.

Afin de suivre l'évolution des patients, les vapoteurs recevaient un « carnet de vapotage », dans lequel figurait l'évolution de leur taux de monoxyde de carbone, leur dosage e-liquide, le nombre de cigarettes fumées et le contexte.

Au fur et à mesure de l'expérience, on pouvait ainsi notifier quantitativement et qualitativement le parcours de la personne. Ce carnet de vapotage était un moyen d'évaluer les progrès mais aussi un moyen de discussion entre le vapoteur et le travailleur social.

En fin d'expérience, les personnes pouvaient conserver leur e-cigarette par une contribution complémentaire de 20 euros. Les vapoteurs obtenaient ainsi du bon matériel, qu'ils savaient utiliser, pour 40 euros.

Au bout des trois mois, sur les 15 participants, 12 ont conservé leurs e-cigarettes dont 9 l'utilisent en complément de cigarettes. **3 utilisent exclusivement leurs e-cigarettes et ont arrêté de fumer.**

Au terme de cette étude, il nous a semblé opportun de procéder à une évaluation avec les usagers et les professionnels. Ainsi, de nombreux axes ont pu être développés afin d'améliorer les sessions suivantes :

- Orientation des vapoteurs vers des ressources extérieures (*boutique, internet*) pour qu'ils puissent être autonomes au niveau technique comme au niveau du matériel.
- Et, en même temps, permettre à certains usagers de continuer à avoir une assistance technique (*e-liquide et résistance fournis par le CSAPA*) même après la session.
- C'est aussi pour certains de nos patients dans la précarité, une incitation à continuer à vapoter.
- Faciliter et encourager l'auto-support entre vapoteurs au sein du CSAPA : nous avons permis aux vapoteurs de se réunir dans le CSAPA pour échanger leur préférences et astuces sur le vapotage, pour fabriquer du e-liquide qui revient moins cher (DIY).



Enfin, nous avons permis aux professionnels du CSAPA de suivre le programme (*prêt d'une e-cigarette*) pour qu'ils puissent monter en compétences et devenir « expert » vapoteur pour à nouveau suivre les patients.

Cela leur a montré également l'intérêt de l'autosupport en CSAPA

Avec l'arrivée du CBD (*cannabidiol*) en e-liquide, nous sommes en train de monter le même type de programme pour les patients qui ont envie de réduire ou d'arrêter de fumer du cannabis

Le projet vapotage a créé une synergie au sein du CSAPA et, en dehors du projet, de nombreuses personnes fréquentant le centre ont acquis une cigarette électronique car ils en ont entendu parler dans notre CSAPA, notamment dans la salle d'attente/accueil. C'est un projet qui dorénavant, aux yeux des usagers et des professionnels, fait partie intégrante du centre.

Commentaire sur l'expérience du CSAPA de Villeneuve-la-Garenne

Si le tabagisme a longtemps été laissé de côté dans la prise en charge des personnes dépendantes à d'autres substances, il est notable que depuis plusieurs années l'aide à l'arrêt ou à la réduction du tabagisme est d'actualité dans beaucoup de structures de type CSAPA. L'essor de la vape (*plutôt que « cigarette électronique », car vaper n'est pas fumer*) a certainement contribué à un développement plus important de la prise en charge du tabagisme chez les personnes fréquentant ces CSAPA. Souvent parce que la vape avait d'abord été découverte par les soignants eux-mêmes.

Plusieurs initiatives similaires à celle du CSAPA de Villeneuve-la-Garenne sont en cours. La Vape du Cœur (<https://lavapeducoeur.fr/>) œuvre aussi dans ce sens en intervenant dans diverses structures.



Bien que la vape se soit développée par l'entre-aide (*auto-support*) sur les réseaux sociaux, il est important qu'une aide en face à face puisse se faire lorsque cela est possible.

Malheureusement, trop d'erreurs sont commises lorsque ces conseils viennent de vapoteurs confirmés (*qui oublie souvent avec quoi ils ont commencé la vape*) et même de certaines boutiques spécialisées mais non formées.

De l'expérience de Villeneuve-la-Garenne rapportée ici, il est évident que certaines erreurs ont été commises, comme le fait d'utiliser un matériel trop « aérien » (*qui de plus est plus coûteux à l'achat*), ou d'utiliser des liquides « maison » (DIY pour Do It Yourself) qui à cause des limitations imposées par la Directive européenne (20 mg/ml au maximum dans une fiole de 10 ml) ne permet pas de faire des liquides suffisamment dosés (*on obtient au maximum du 6 mg/ml en faisant son liquide*).

Pour que le passage à la vape soit « facile », il faut y trouver un plaisir qui doit devenir supérieur à celui de la cigarette. L'expérience empirique que j'ai acquise en passant de nombreuses heures en boutique de vape, montre qu'il faut utiliser au début un matériel simple et efficace, mais dont le tirage reste proche de celui d'une cigarette (*pour la très grande majorité des fumeurs*).

En passant à la vape le fumeur va tousser parce que la nicotine et le propylène glycol contenus dans le liquide sont un peu irritants (*ce qui n'arrive pas quand on fume car il y a des substances anesthésiantes dans la fumée, dont le menthol présent à faible dose même dans les cigarettes non mentholées*). Il faut donc lui apprendre à vaper. Il doit y avoir le moins d'air possible dans une bouffée, car c'est le mélange air-vapeur qui fait tousser. La bouffée doit être plus longue et plus lente que sur une cigarette et bien se remplir la bouche de vapeur.

Selon les résultats de l'expérience présentée par le CSAPA de Villeneuve-la-Garenne, le pourcentage annoncé de 20 % d'arrêt total du tabac pourrait être amélioré en prenant en compte cette approche de la vape.

C'est d'ailleurs dans ce but que j'ai mis en place des formations (*sur la nicotine et la vape*) à la fois pour les boutiques de vape, mais aussi pour les professionnels de santé. La vape est un outil formidable de RdR et peut sauver de nombreuses vies, à condition d'avoir les bons conseils au départ. Il est important d'essayer d'arrêter de fumer le plus rapidement possible (*éviter de faire les deux, car le cerveau comprend vite qui apporte la nicotine le plus rapidement*) et pour cela, d'utiliser un dosage en nicotine le plus élevé possible et, si nécessaire, d'associer un patch pour obtenir un complément (*pour ceux qui fument plus d'un paquet par jour, ce qui est souvent le cas pour la population des CSAPA*).

Jacques Le Houezec

Scientifique et tabacologue

Formations Amzer Glas : <http://jlhamzer.over-blog.com/formations-amzer-glas-3.html>

Sur Europe 1, le 1^{er} juin 2018, la Ministre de la Santé Agnès Buzyn a donné une position assez claire, voire nouvelle, sur la cigarette électronique. Le combat pour faire reconnaître la vape n'est pas gagné, mais il y a du mieux.

Ces derniers mois, bon nombre de fumeurs ont délaissé le tabac pour la cigarette électronique. Un outil de sevrage efficace pour Agnès Buzyn, qui n'hésite pas à promouvoir la méthode. La France compte un million de fumeurs en moins. Une excellente nouvelle pour la ministre de la Santé Agnès Buzyn, qui a fait de la lutte contre le tabagisme son cheval de bataille. Parmi ce million de fumeurs en moins sont dénombrés ceux qui ont désormais opté pour la cigarette électronique. Une méthode qu'encourage la ministre, vendredi matin sur Europe 1.



"Nous n'y sommes pas opposés". Pour Agnès Buzyn, "chacun doit trouver son bon outil de sevrage. Il n'y a pas une recette unique : certains ont besoin de patches, d'autres de chewing-gum, d'autres s'arrêtent du jour au lendemain, d'autres ont besoin de la cigarette électronique car ils sont attachés au geste". "Nous promovons tout ce qui peut aider à arrêter de fumer", assure la ministre.

Pourtant, la cigarette électronique est parfois décriée quant à sa toxicité supposée. *"Nous ne connaissons pas très bien la toxicité de la cigarette électronique à long terme, mais c'est clairement moins toxique que le tabac", assure Agnès Buzyn. Et d'ajouter : "s'il faut en passer par-là, nous ne sommes pas opposés bien entendu".*

Les addictions, c'est comment ailleurs ?

Aujourd'hui : L'Australie

Adam PASTOR, Melbourne, Australie



Ndlr : Après l'Italie et l'Inde, c'est au tour de l'Australie. À nouveau, pour Le Flyer, Benjamin Rolland interroge un collègue étranger sur les addictions et leur prise en charge dans son pays, au travers d'une interview standardisée d'une dizaine de questions. Elles portent sur les usages de substances, le système de soins, l'état des réflexions en matière de réduction des dommages et de législation sur les substances. L'occasion de découvrir les différences et ressemblances parfois méconnues avec des pays voisins ou au contraire très éloignés.

Pouvez-vous vous présenter en quelques lignes ?

J'ai 39 ans et je suis médecin interniste, spécialisé en addictologie. Je travaille à l'hôpital Saint Vincent de Melbourne comme consultant spécialisé et clinicien chercheur. Mon champ d'intérêt actuellement est l'impact de l'usage récréatif d'alcool et de drogues sur la régulation de la glycémie chez les jeunes adultes avec diabète de type 1.



Quels sont les principales données épidémiologiques en matière d'addiction dans votre pays ? Les principaux centres d'intérêt ou principales causes d'inquiétude actuelles ?

Les principales données disponibles viennent de la *National Drug Strategy Household Survey*, qui évalue en détails, tous les trois ans, chez environ 30 000 sujets de toute l'Australie, leurs usages de tabac, d'alcool et de drogues. En gros, la proportion de fumeurs de tabac est de 12,2 %, le taux de sujets qui boivent plus que 20 grammes d'alcool par jour est de 17,1 %, le taux de sujets qui ont bu 4 verres¹ ou plus lors d'une même occasion au cours du dernier mois est de 25 %. Pour ce qui concerne l'usage de substances illicites, l'usage au moins une fois par mois est de 10,4 % pour le cannabis, 2,5 % pour la cocaïne, 2,2 % pour l'ecstasy et 1,4 % pour la méthamphétamine. Tous ces taux sont considérablement plus élevés dans les zones rurales, chez les sujets avec troubles mentaux, et au sein des populations indigènes.

¹ Le verre-standard en Australie est de 10 g, tout comme en France.

Quelles sont les substances légalisées, dépénalisées, ou interdites, dans votre pays ? Quel est l'état du débat sur la question de la dépénalisation ou légalisation de certaines substances comme le cannabis ?

L'alcool et le tabac sont légalisés, avec un âge minimum pour l'achat de 18 ans, tandis que les autres drogues sont interdites dans le cadre d'un usage récréatif. Il reste illégal de vendre de la nicotine liquide, y compris pour l'usage de e-cigarette, ce qui suscite un débat intense dans le pays. D'une manière générale, l'usage de l'e-cigarette augmente lentement malgré son interdiction, mais de toute façon les poursuites pour usage de substances illicites sont extrêmement rares. Après un long débat, les produits à base de codéine sont passés sous ordonnance depuis seulement février 2018, alors qu'auparavant ils pouvaient être achetés en pharmacie sans ordonnance.

Il existe des tentatives notables pour autoriser les prescriptions de cannabis thérapeutique, et les moyens de le faire ont été relativement éclaircis en Australie, bien qu'en pratique, ce type de prescriptions demeure assez rare. Dans certains états d'Australie, la possession de petites quantités de cannabis destinés à l'usage personnel est dépénalisée, alors que dans d'autres états, cela reste une infraction pénale. Il y a un débat public minimal sur la légalisation du cannabis, et l'essentiel du débat actuel porte plutôt sur la facilitation à l'accès au cannabis médical.

L'addictologie est-elle structurée et enseignée comme une discipline spécifique ? Si ce n'est pas le cas, estimez-vous que cela pose problème et pourquoi ?

Le *Royal Australasian College of Physicians* supervise la formation des spécialistes en addictologie. Le programme de formation dure trois ans et s'adresse à des médecins ayant une formation initiale d'interniste ou de psychiatre.

Au niveau des soins, y a-t-il des spécificités de prise en charge « produit par produit » ou bien au contraire un système intégrant toutes les addictions de manière globale ?

Le système de soins varie considérablement d'un état² à l'autre. En général, toutefois, la prise en charge de la dépendance aux opioïdes représente une filière spécifique, en raison des traitements particuliers qui sont utilisés. La prise en charge des autres substances est souvent considérée au cas par cas par le gouvernement local ou par des prestataires de soins non-gouvernementaux.

Comment se fait l'articulation entre soins ambulatoires et soins hospitaliers ? Est-ce un élément important de l'organisation des soins ?

Cela est variable selon les structures. Il existe un effort de plus en plus marqué pour mieux coordonner les soins hospitaliers (sevrages hospitaliers ou programmes de 28 jours³) et le suivi ambulatoire. Toutefois, ces efforts d'articulation ne sont pas toujours efficaces et les mécanismes de financement des soins ne permettent pas toujours de favoriser une prise en charge de long cours adaptée.

Quels sont les médicaments de substitution aux opiacés autorisés ? Quelle est leur place respective en termes de prescription, et pouvez-vous nous dire comment ces différentes molécules sont perçues globalement par les soignants ?

Les traitements de substitution aux opiacés sont considérés comme un standard de soins pour les troubles d'usage d'opioïdes. Dans l'ensemble de l'Australie, il y a près de 50 000 patients recevant de la méthadone, de la buprénorphine ou de la buprénorphine-naloxone. La méthadone représente environ 60 % des prescriptions, mais les taux de prescription de buprénorphine-naloxone sont en augmentation actuellement.

² Le Commonwealth d'Australie est une fédération composée de six États et de dix territoires.

³ Ces programmes de 28 jours ressemblent beaucoup dans leur principe aux « cures-type » françaises.

Quelles sont, de manière très globale, les conditions légales d'accès aux différents MSO dans votre pays ?

Cela varie considérablement selon les juridictions. Dans certains états, il est nécessaire d'adresser le patient à un centre spécialisé, souvent avec une liste d'attente importante. Dans d'autres états, les médecins généralistes peuvent prescrire de la buprénorphine jusqu'à un maximum de 5 patients sans formation complémentaire. Avec une formation en plus, ils peuvent prescrire de la buprénorphine et de la méthadone à leur cabinet. Certaines juridictions possèdent des structures particulières pour dispenser de la méthadone. Dans d'autres, tout se passe en pharmacies de ville. Les recommandations et réglementations sur la prescription et la gestion à domicile varient également d'un état à l'autre.

Quelles sont les dispositifs de réduction des risques et des dommages dans votre pays ? Quelles sont leurs principales missions ? Quelles interactions ont ces structures avec les structures de soins ?

L'Australie est l'un des tous premiers pays à avoir mis en place des programmes d'échange de seringues, lesquels restent assez étendus dans le pays. Ces programmes peuvent parfois avoir lieu dans les structures de soins (en médecine générale ou bien en zones rurales dans les services d'urgence des hôpitaux), ou bien dans des centres spécifiquement dédiés à la réduction des risques et des dommages. Il existe aussi des distributeurs automatiques qui permettent l'échange de seringues. Ces distributeurs sont généralement placés en dehors des structures mentionnées au-dessus. Ils délivrent toutefois également une information sur les structures de soins.

La naloxone individuelle est également disponible hors-ordonnance même si elle coûte moins chère sur prescription. Il y a une bonne adhésion lorsqu'il existe un « champion local » pour cet antidote.

L'Australie permet l'accès universel au traitement contre le VHC avec les nouveaux traitements antiviraux directs. Cela a amené un nombre important de sujets qui s'injectent des drogues à se faire traiter et le fait d'éradiquer le VHC en Australie est désormais un objectif sérieux.

Existe-t-il des sites d'injections supervisées ou structures similaires dans votre pays ? Si oui, combien en existe-t-il et quel est le ressenti global du politique et de la population vis-à-vis de ces structures ? Si non, est-ce en projet ou objet de débat dans votre pays ?

Depuis 2001, la structure du quartier *Kings Cross* à Sydney est le seul site d'injections supervisées en Australie. Une loi vient juste d'être adoptée pour autoriser un second site à Richmond, Melbourne, qui devrait s'ouvrir au second semestre 2018 pour une période d'essai de deux ans. Le site de Sydney ne suscite désormais plus vraiment de controverses et a un financement pérenne. Après de longues luttes, les deux structures ont aujourd'hui le soutien de la population locale, de la police et du corps médical.

Question supplémentaire : comme en France, il existe une pratique de prescription de baclofène dans le trouble d'usage d'alcool en Australie⁴. Pouvez-vous nous dire si elle est répandue et comment elle est considérée par les spécialistes ?

Bien qu'il y ait une attention des addictologues sur le baclofène comme un traitement potentiel du trouble d'usage d'alcool, il existe des divisions sur est-ce qu'il faut l'utiliser, et si oui, quand, comment, et à quelles doses. Donc, bien qu'il n'y ait pas de restrictions spécifiques sur la prescription de baclofène, son usage n'est pas très fréquent. La place du baclofène en addictologie est le sujet de débats passionnés dans des conférences récentes en Australie.

*Interview et traduction par Benjamin Rolland (Service Universitaire d'Addictologie de Lyon, 69)
Remerciements à Mustapha Benslimane pour son aide logistique*

⁴ Adam Pastor et son équipe ont publié en 2012 un article international sur une série de patients en échec des traitements autorisés, et traités avec succès par hautes doses de baclofène : Pastor A, Jones DM, Currie J. High-dose baclofen for treatment-resistant alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol.* 2012; 32(2):266-8.

Overdoses avec les médicaments de substitution opiacée (MSO) et plan d'action contre ... la PPMV !

Primo-prescription de méthadone en ville (PPMV), fin de la partie ?
Dr Maroussia WILQUIN, Abbeville (80), Dr Stéphane ROBINET, Strasbourg (67)
Mustapha BENSLIMANE, Paris (75), Dr Richard LOPEZ, St-Denis (80)

Drôle d'impression que nous a donnée cette commission nationale des stupéfiants et psychotropes retransmise en direct depuis l'ANSM, entièrement dédiée aux overdoses liées aux médicaments de substitution opiacée. Celle-ci s'est tenue le 21 juin 2018 et le sentiment général est que le projet d'élargissement de la primo-prescription de méthadone en ville, plus simplement appelé PPMV, est définitivement enterré sous les coups de boutoir des données de 'vigilance' des différents dispositifs et des interventions de quelques fossoyeurs de la mesure.

Ce n'était probablement pas l'intention de la CNSP qui, rappelons-le, avait voté en faveur de la mesure (*pas à l'unanimité toutefois*), ni de son président Nicolas Authier qui menait les débats. Mais, la séquence proposée a inéluctablement conduit à s'interroger, entre autres, sur les bénéfices éventuels d'une telle mesure. Ce n'était pas supposé être le thème principal de cette journée mais c'est quand même autour de la PPMV que se sont articulées de nombreuses discussions. L'agence APM a d'ailleurs consacré une longue dépêche à ce sujet (*La primoprescription de la méthadone en ville remise en question, 27 juin 2018*). Certains la voyant comme une mesure pouvant faire baisser le nombre d'overdoses, d'autres, à l'inverse, comme un risque supplémentaire.

Retour sur le programme

Toute la matinée fut donc consacrée aux données de vigilance (*addictovigilance, toxicovigilance, DRAMES, etc.*) et autres lectures, parfois un peu abstraites, notamment celle des fameuses données de remboursement.

Inutile de dire que les données DRAMES 2016 (**Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances**) ont plombé l'ambiance, jusque dans les rangs de ceux qui sont en faveur de la PPMV [1].

Patients sous méthadone ou décès avec de la méthadone ?

Il nous semble que le principal écueil des données DRAMES, et ceux qui ont présenté ces données l'ont rappelé, réside dans le fait que, dans la quasi-totalité des cas de décès imputés à la méthadone ou à d'autres substances, il n'est pas possible de savoir s'il s'agissait de patients 'sous' méthadone ou d'usagers (*expérimentateurs, occasionnels, voire 'sous' autre traitement de substitution...*)

En effet, rien n'empêche de penser (*à l'extrême et pour imager le propos*) qu'il puisse s'agir pour certains de patients recevant régulièrement un traitement par la buprénorphine et décidant, pour une quelconque occasion, de se faire un petit extra à coup d'agoniste pur, méthadone par exemple (*voire sulfate de morphine*).

Peut-être s'agit-il aussi d'usagers peu dépendants car occasionnels ou récemment sevrés. Peut-être encore d'héroïnomanes alternant les prises de substances diverses et variées selon leur disponibilité. Ou encore des usagers suicidaires, ayant choisi la méthadone pour en finir, parfaitement informés que la buprénorphine est bien moins létale. On sait depuis longtemps que derrière un nombre d'overdoses, il y a une part non négligeable de tentatives de suicide qui peut atteindre pas loin de 50 % [2].

À vrai dire, on n'en sait rien et il peut paraître imprudent et surtout inexact de tirer des conclusions formulées ainsi, à savoir :

- 148 décès / 54 594 patients traités 2,7 décès / 1 000 patients pour la méthadone
- 42 décès / 111 292 patients traités 0,38 décès / 1 000 patients pour la buprénorphine

laissant clairement sous-entendre qu'il s'agit **de décès de patients 'sous' l'un ou l'autre des traitements** alors qu'il s'agit en réalité de **patients ou usagers dont le décès est imputable à l'une ou l'autre des 2 substances**. Ce qui n'est pas la même chose. Du tout !

Donc, la sentence selon laquelle la méthadone est « 7 fois plus dangereuse » que la buprénorphine est scientifiquement fautive, pour les patients traités en tous cas. Elle ne résiste pas à l'analyse de la littérature, comme nous le verrons plus loin.

Il ne s'agit pas pour nous de remettre en cause l'enquête DRAMES. Comme d'autres dispositifs d'observation et de vigilance, elle nous donne de précieuses informations sur ce que font les usagers ou patients avec les médicaments que nous prescrivons et délivrons. DRAMES nous rappelle chaque année qu'être usager de drogues est une conduite très à risque. Nous discutons ici la lecture des données et l'utilisation qui peut en être faite.

2 évidences, mais qu'il faut rappeler ici...

Oui, la méthadone est un agoniste pur et donc sa dangerosité pour des usagers occasionnels, que nous pourrions qualifier d'insuffisamment tolérants, est un fait non discutable (1 mg/kg) alors que l'effet plafond de la buprénorphine la rend moins dangereuse (*mais pas totalement inoffensive*). Le fameux « 7 fois plus dangereux » dans le cas de patients naïfs ou peu tolérants est largement sous-estimé...

Oui, un patient, tel que l'on peut l'entendre habituellement, qui prend **son traitement tous les jours** y compris à une posologie élevée, n'a quasiment aucun risque d'overdose mortelle. C'est son niveau de tolérance qui le protège de ce risque. Le nombre de patients sous traitement régulier prenant en une fois 2-3 jours de traitement en une prise sans faire d'overdose peut en témoigner.

Patients ou usagers, 'sous' méthadone ou 'sous' buprénorphine...?

En fait, ce que l'on peut reprocher généralement à ceux qui présentent les résultats des données de 'vigilance', c'est de ranger les individus dans des catégories bien définies et surtout très théoriques.

C'est un peu comme si, selon eux, il y avait d'un côté les patients (*donc exclusivement 'sous' traitement*) et, de l'autre, les usagers de drogues illicites exclusifs, c'est-à-dire les héroïnomanes !

Comme s'il n'existait pas entre les 2 extrêmes tout un éventail de situations différentes.

Pour les patients, il y aurait également des sous-groupes : les patients 'sous' buprénorphine, **ou** 'sous' méthadone, **ou** encore 'sous' sulfate de morphine (*dont il a été aussi question lors de cette commission spéciale*). Là-aussi, la fréquentation des usagers nous montre que ce n'est pas aussi simple !

En effet, nous savons bien que 15 à 20 % des patients 'sous' MSO consomment aussi (*de parfois à régulièrement*) de l'héroïne ou des sulfates de morphine, en prenant le soin d'attendre d'avoir éliminé de leur organisme la buprénorphine ou la méthadone. 15 à 20 % de patients 'sous' MSO, c'est plus de 20 000 patients qui en étant recensés comme recevant un MSO recourent à des prises d'opiacés illicites ou opioïdes alternatifs à ceux qui leur sont prescrits...

Nous savons aussi que la majorité de ce qu'on appelle les 'héroïnomanes' ne consomment pas que de l'héroïne, mais prennent les substances disponibles au moment de leur consommation et de leur trajectoire. Dans ce cas bien sûr, un usager consommateur même régulier d'une héroïne de qualité moyenne, prendra un risque inconsidéré en ingérant une dose de 60 mg de méthadone, plus qu'avec 8 mg de buprénorphine. Ce n'est pas un patient 'sous' méthadone, c'est un héroïnomanes. Il peut faire une overdose avec une seule prise de méthadone et risquera d'alimenter malgré lui la rubrique « décès par overdose 'sous' méthadone ».

Que dit la science ?

Qu'en est-il des données scientifiques sur la mortalité des patients bénéficiant d'un traitement par méthadone ou buprénorphine, les fameux 'sous' Subutex ou méthadone ? Quelles sont ces données scientifiques dont la présentation a fait cruellement défaut lors des auditions ? Pourquoi ces mêmes données n'ont pas été transmises ?

Qu'à cela ne tienne, les voici ! On sait maintenant depuis des années au travers de nombreuses études publiées dans les plus grandes revues internationales et sur des cohortes de plusieurs milliers de patients 'sous' MSO que le taux de mortalité pour ceux qui bénéficient de méthadone ou de buprénorphine est le même, malgré quelques écarts. Cela remet en cause les statistiques trompeuses des données DRAMES. Le seul moment où la méthadone est plus dangereuse que la buprénorphine est lors des premières semaines de traitement au cours desquelles une initiation (*trop rapide*) [3] du traitement peut être fatale.

Mais, sur la durée, les taux de mortalité se rejoignent pour les 2 groupes dans la plupart des études [4, 5, 6]. Les taux de rétention étant meilleurs avec la méthadone (*et le taux de mortalité étant ce qu'il est lorsque les patients ne sont plus traités*), il est impossible de conclure que la méthadone présente plus de risques pour les patients traités que la buprénorphine. En tous cas, dire que la méthadone est 7 fois plus dangereuse pour les patients traités que la buprénorphine, comme on a pu l'entendre à plusieurs reprises, est rigoureusement faux !

Enfin, au cours de la journée, les données du Sniiram (données de l'Assurance-Maladie), qui concernent plutôt des patients bénéficiant d'un traitement en continu, semblent aller en faveur d'une réduction de la mortalité avec la méthadone au cours des dernières années.

Donc la buprénorphine serait le MSO préférentiel ? (La main invisible de Big Pharma)

Le choix d'un médicament de substitution qui serait 'préférentiel' ou de première intention sur le critère de mortalité au cours du traitement, tel qu'il est formulé ci-avant, n'est pas absolument pas pertinent. C'est pourtant ce qui a été proposé en demi-teinte dans des recommandations récentes [7], signées par des experts européens dont certains d'entre eux sont connus comme étant proches de la firme qui commercialise la buprénorphine dans le monde ou avec de forts liens d'intérêt avec celle-ci.

Ces experts ont ainsi probablement exaucé sans le savoir le rêve de la firme, voir son médicament être proposé en situation préférentielle, ce que personne n'avait jamais vraiment osé faire en matière de MSO. Seule la HAS l'avait proposé en 2008 [8] sur la base de critères cliniques (*existence ou non de comorbidités psychiatriques, de pathologies douloureuses, niveau d'addiction, etc.*) mais ne proposait pas de place préférentielle. Comme l'avait fait avant elle la conférence de consensus sur les TSO quelques années plus tôt.

Le Flyer s'est maintes fois exprimé sur les indications préférentielles des 2 MSO. Le choix du traitement doit se faire selon la clinique mais, avant tout, sur la demande du patient et ses attentes. Hormis dans des cas exceptionnellement rares, les usagers demandeurs d'un TSO ont déjà expérimenté la buprénorphine et la méthadone. Le médecin peut conseiller son patient, mais l'adhésion au traitement dont la condition essentielle est le choix de molécule par le patient lui-même, est un facteur-clef de réussite.

Dans cette discussion, il faut aussi évoquer le potentiel de détournement assez élevé de la buprénorphine, plutôt plus élevé que celui qu'on observe avec la méthadone. Pratiques d'injection, de sniff dont les conséquences sont difficiles à mesurer même si elles ne sont pas aussi spectaculaires que les décès sous méthadone, plus faciles à comptabiliser. Cela peut être un élément à prendre en compte pour tempérer les ardeurs à déterminer un médicament à utiliser préférentiellement !

Toute notion de première intention, applicable dans de nombreux domaines thérapeutiques, n'est pas opportune quand il s'agit de la prescription d'un traitement de substitution opiacée. Les coûts de traitement pourraient l'être mais, en l'occurrence, ils sont comparables en tous points, à peine moins chers pour la méthadone.

Notons enfin qu'au cours des auditions du 21 juin 2018, les représentants d'usagers ont donné l'information sur leurs liens d'intérêt avec les firmes comme il leur a été demandé. Par la suite, les médecins qui se sont exprimés, et notamment ceux qui ont donné un avis négatif sur la PPMV, ne l'ont pas fait. Il eût été utile de connaître leurs liens avec les firmes qui commercialisent des MSO, notamment des médicaments concurrents de la méthadone.

La réussite du modèle français repose sur la diffusion massive de la buprénorphine ?

Cela a été dit également à plusieurs reprises au cours des auditions mais il nous semble que c'est aussi un raccourci qu'une lecture trop rapide des données de diffusion des MSO suggère. Cela a d'ailleurs fait l'objet de nombreux articles récemment [9]... ce qui ne signifie pas que c'est exact.

Selon nous, ce qui a fonctionné dans le 'french system', c'est la complémentarité de l'offre. Buprénorphine en ville, souvent en première intention et pour des patients ne souhaitant pas aller en milieu spécialisé (*pour différentes raisons*). Méthadone en milieu spécialisé, en seconde intention, pour des patients en échec avec la buprénorphine ou nécessitant une prise en soins plus complète. Avec la possibilité pour un nombre très important de patients mis 'sous' méthadone de retourner en médecine de ville. Avec une montée progressive et peut-être mieux maîtrisée, de 10 000 patients en 2000 à 50 000 en 2015.

Prétendre que c'est essentiellement grâce à la buprénorphine que la France peut se prévaloir de la qualité de sa prise en charge des usagers de drogues et de la baisse des overdoses est intellectuellement trop facile. Certes sa diffusion a été plus rapide et il a fallu attendre près de 20 ans pour que 1 patient sur 3 bénéficie de la méthadone, mais expliquer la réussite du 'french system' demande un peu plus d'effort qu'un simple comptage. Les médecins généralistes se sont impliqués bien sûr avec les pharmacies d'officine, mais beaucoup parmi eux se sont appuyés sur des structures spécialisées (CSAPA, ELSA, services d'addictologie, etc.). Ces structures spécialisées elles-mêmes ont évolué dans leurs pratiques (*pas toutes certes et parfois lentement...*). Mais le travail en réseau a fonctionné et, par exemple, la possibilité de transférer vers la méthadone des patients injecteurs de buprénorphine a souvent été opérante.

L'augmentation sensible de la diffusion de la méthadone a contribué sans nul doute au recul des pratiques d'injection et de celle de la buprénorphine en particulier. Cette dernière reste toutefois encore assez élevée, aux alentours de 10 à 15 %, soit plus de 10 000 injecteurs de buprénorphine pour lesquels, pas tous sûrement, la méthadone est un moyen de sortir de l'injection.

Rappelons d'ailleurs que tous les projets d'amélioration de l'accès à la méthadone, depuis les années 90, ont eu pour moteur la réduction des risques. Plus précisément, la baisse des injections et des infections virales, du VIH d'abord, et du VHC ensuite. Ce qui est le cas de la PPMV...

La Suisse, avec une substitution opiacée quasi-exclusivement à base de méthadone (et des programmes héroïne) affiche des résultats au moins aussi bons que la France [10]. Preuve que l'on peut faire sans la buprénorphine, avec de la prescription de méthadone ville et avec peu d'overdoses dans la population de patients et d'usagers. Mais, ce n'est pas la peine d'en arriver à cette extrémité !

En effet, la répartition actuelle – un tiers de patients méthadone/deux tiers de patients buprénorphine – semble répondre à la demande et aux besoins des usagers. Le bilan plutôt flatteur des TSO en France est sûrement la conséquence de cet équilibre plus que de la prédominance d'une molécule plus qu'une autre.

Ce bilan peut être mis également à l'actif de l'implication de milliers de médecins généralistes, comme nulle part ailleurs. Médecins traitants ou médecins généralistes (*en plus du médecin traitant, dédié au TSO*), ils ont contribué à la mise en place des traitements par la buprénorphine, dès 1996. Puis ils ont, à bas bruit, assuré efficacement les relais pour des patients sous méthadone et sortant des centres spécialisés. Sans eux, il n'y aurait pas en France aujourd'hui les 150 000 patients bénéficiant d'un TSO, ce qui place notre pays dans le peloton de tête des pays avec une des meilleures couvertures en matière de traitement et de prise en soins des usagers de drogues. Avec leurs alliés de proximité, les pharmaciens d'officine, ils ont sans nul doute permis à des usagers de trouver une solution de premier recours, un accès facilité à un traitement de première intention tout en permettant aux structures spécialisées de ne pas être engorgées. Il serait bon de réfléchir à comment aider et motiver ces intervenants de proximité (*pour les usagers*) plutôt qu'à leur restreindre l'accès à la prescription de tel ou tel traitement.

Et enfin, la gratuité des soins est pour beaucoup dans la réussite de la politique de réduction des risques menée en France depuis plus de 20 ans, incluant le remboursement des traitements. Quel que soit l'endroit où ils se présentent, cabinet de médecine, CSAPA, services hospitaliers, pharmacies d'officine, les usagers ont accès aux services et médicament sans se poser la question des moyens dont ils disposent.

Tout ceci ne doit pas nous priver d'une réflexion sur la PPMV mais avec des données scientifiques exactes (*sur la mortalité, sur l'injection et les séroconversions, les détournements, etc.*) et des débatteurs sans liens d'intérêt avec les firmes concernées et sans représentants d'une corporation qui pourrait être impactée par la PPMV. Il nous arrive aussi de penser, de guerre lasse, qu'elle s'est fait tellement attendre qu'elle pourrait finalement n'être utile qu'à quelques patients.

Par ailleurs, son cadre d'application pourrait être tellement rigide (*de ce qu'on en a vu*) que la mesure serait plus symbolique qu'opérante.

Mais en matière d'addiction et de TSO, les symboles ont de l'importance.

Liens utiles en référencé :

1. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5dfc3b8f413db7130062b63ca842b298.pdf
2. <https://www.npr.org/sections/health-shots/2018/03/15/591577807/how-many-opioid-overdoses-are-suicides?t=1529935324998>
3. <https://rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/743-instaurer-du-traitement-et-adaptation-de-la-posologie-de-methadone-dans-le-traitement-de-substitution-opiacee.html>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26384619>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28446428>
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978062>
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29183228>
8. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5344_suboxone_.pdf
9. <https://www.theatlantic.com/health/archive/2018/04/how-france-reduced-heroin-overdoses-by-79-in-four-years/558023/>
10. <https://www.rts.ch/info/suisse/9645143-les-deces-de-jeunes-par-overdose-ont-ete-quasiment-eradiques-en-vingt-ans.html>