

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

Novembre 2018

N° 73

- **Editorial :**
L'AMM du baclofène, question de dose... page 3
- **Oxycodone, le retour !?** page 4
*Dr Stéphane ROBINET, Strasbourg, Dr Jacques Pouymayou, Toulouse,
Dr Patrick SICHERE, St-Denis, Dr Virginie PIANO, Draguignan*
- **Syndrome d'abstinence néonatale : morphine ou méthadone** page 9
Dr Maroussia WILQUIN, Abbeville (80)
- **Le risque de décès par opioïde antalgique est très faible
chez les patients cancéreux** page 10
Le Comité de Rédaction
- **Analyse bibliographique :** page 12
*Impact des MSO (buprénorphine et méthadone) sur la mortalité
Matthew Hickman et al., UK, Pr Olivier COTTENCIN, Lille*
- **MSO, overdoses et réduction des risques** page 14
Quoi de neuf du côté de Big Pharma ?
*Mustapha BENSLIMANE, Paris, Dr Stéphane ROBINET, Strasbourg
Fabrice OLIVET, Paris*
- **La prégabaline en peropérateur affecte les fonctions cognitives** page 24
D'après une récente publication dans Anesthesiology

Comité scientifique du Flyer

Rédacteur en chef : Mustapha BENSLIMANE, Paris.

Comité de rédaction : 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 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,

L'information est tombée le 23 octobre 2018, et elle a déjà été largement diffusée par de nombreux médias.

Le baclofène a donc eu son AMM dans les troubles liés à l'usage d'alcool, pour le médicament Baclocur, avec 3 dosages (10, 20 et 40 mg)

La firme Ethypharm précise que le médicament ne sera effectivement disponible que **fin 2019** (*si tout va bien côté HAS et prix on imagine*). D'ici là, c'est la RTU qui continue jusqu'à cette mise à disposition effective. Donc, inutile de mettre Baclocur sur l'ordonnance, c'est un peu trop tôt....

C'est une bonne nouvelle pour les médecins et leurs patients de pouvoir utiliser le baclofène dans un cadre légal et moins précaire, celui d'une AMM. Les derniers 'fossoyeurs' du baclofène, rarement cliniciens, et que l'on finissait par compter sur les doigts d'une main, s'en remettront sûrement (*ou pas*).

La limitation à 80 mg/jour risque par contre de discréditer le traitement pour les patients qui auraient eu besoin d'une posologie adaptée, supérieure à ce plafond.

On aurait pu imaginer, qu'au moins en milieu spécialisé (*CSAPA et services hospitaliers*), les médecins puissent aller au-delà pour aller chercher une efficacité sur le craving et sur la consommation qui a été démontrée dans les études avec des posologies parfois, souvent, supérieures à 80 mg...

On imagine que la firme n'a pas eu le choix, et que l'ANSM, de son côté, s'est basée sur ce dont elle disposait, à savoir l'étude CNAMTS-Inserm-ANSM pour fixer ce seuil de 80 mg. Au moins, avec cette AMM, tout le monde a pris semble-t-il la mesure du problème de Santé Publique lié à l'alcool, et ça c'est une bonne nouvelle.

Ce n'est pas le baclofène qui est dangereux, c'est bien l'alcool et ses 50 000 morts que l'on compte année après année ! Ce n'est pas le baclofène qui est préjudiciable pour la santé des patients, mais bien le fait de laisser en dehors du système de soin des milliers de patients qui pourraient en bénéficier ou au moins entrer dans le soin par cette modalité de traitement et tout ce qui l'accompagne.

Souhaitons d'ores et déjà que cette AMM évolue, pourquoi pas avant même la mise à disposition du médicament. Sans cela, le risque d'une prescription hors-AMM risque de s'installer et elle masquera le débat sur l'utilité d'une posologie adaptée à chacun plutôt qu'une posologie maximale pour tous.

La posologie maximale est un non-sens en addictologie (*pour un agoniste*) où chaque patient a acquis un niveau de tolérance à l'alcool qui lui est propre et nécessitera une posologie quotidienne qui lui est personnelle. Nous nous souvenons que pour les médicaments de substitution, la même erreur a été faite... 60 mg de méthadone ou 8 mg de buprénorphine pour tous, posologies moyennes qui étaient devenues des plafonds à ne pas dépasser dans l'esprit de beaucoup de prescripteurs, voire de patients. Au-delà, on parlait alors de 'hauts dosages' !

Il a fallu du temps pour que l'on comprenne, publications et expériences à l'appui, que **la posologie d'un traitement agoniste devait s'adapter au patient et non l'inverse**. Si on limitait la posologie quotidienne des substituts nicotiques, avec un plafond pour tous, à des doses infra-thérapeutiques, on dégraderait considérablement l'efficacité de ces substituts nicotiques. Une posologie adaptée pour une durée adaptée, c'est donner un maximum de « *chances au produit* » mais surtout aux patients.

Sur le lien suivant, le communiqué de la Fédération Addiction, cosigné par son nouveau Président, le Dr Jean-Michel DELILE et le référent du pôle MG-Addiction, le Dr Xavier AKNINE

<https://www.federationaddiction.fr/communique-baclofene-ansm/>

Mustapha Benslimane et Stéphane Robinet pour la rédaction du Flyer

Oxycodone, le retour !?

*Dr Stéphane ROBINET (Strasbourg), Dr Jacques POUYMAYOU (Toulouse),
Dr Patrick SICHERE (St-Denis), Dr Virginie PIANO (Draguignan)*

Plusieurs de nos correspondants, notamment parmi les pharmaciens hospitaliers, nous ont informé de la promotion d'une nouvelle spécialité à base d'oxycodone (*pas si nouvelle que cela, nous le verrons plus loin*) qui répond au doux nom d'Oxsynia© et qui selon toute vraisemblance, viendrait compléter l'offre déjà pléthorique des formulations d'oxycodone à libération prolongée (*Oxycontin© et ses nombreuses spécialités génériques*).

Le constat de nos correspondants est que les visiteurs médicaux de la firme Mundipharma avaient sensiblement déserté les hôpitaux et que la promotion d'Oxycontin© avait complètement disparu du paysage de l'antalgie. C'est habituel qu'une firme suspende ses actions promotionnelles dès lors que son médicament est génériqué, redoutant de déployer des efforts coûteux au profit des génériques de toutes marques (*Mylan, EG, Biogaran, etc.*). Notons que les spécialités Oxynorm©, à libération immédiate, ont rejoint également le répertoire des génériques. Seules les spécialités Oxynormoro© ne sont pas génériquées, mais cela ne saurait tarder...

<http://www.resip.fr/bcb/generiques.asp?codegroupe=1711>

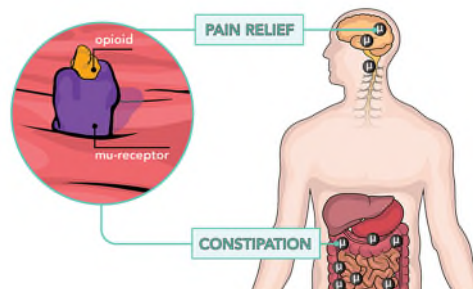
Pas étonnant donc que l'arrivée d'Oxsynia© puisse être perçue comme une stratégie anti-générique, visant à protéger et/ou reconquérir des parts de marché cédées aux laboratoires génériqueurs.

Oxsynia©, de quoi s'agit-il ?

C'est une association à dose fixe d'oxycodone et de naloxone. Ce médicament n'est pas nouveau, (AMM en 2009) puisque c'est le même dossier qu'avait soumis la même firme pour le médicament Targinact©. Celui-ci n'avait pas été mis sur la marché en raison (*très probablement*) de l'avis de la HAS qui avait considéré (en 2011) que :

Le Service Médical Rendu (SMR) était faible dans la douleur sévère d'origine cancéreuse et insuffisant au regard des thérapies existantes pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans les douleurs sévères, autres que celles d'origines cancéreuses.

L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) était jugée nulle (niveau V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la douleur sévère d'origine cancéreuse.



Cela veut dire que le médicament n'allait probablement pas être remboursé dans de nombreuses indications, ou à prix très bas, ce qui a sûrement incité Mundipharma à ne pas le commercialiser.

On pouvait lire également dans l'avis de la Commission de Transparence que :

Targinact© a l'AMM dans la douleur sévère qui ne peut être correctement traitée que par des analgésiques opioïdes. La naloxone, antagoniste opioïde, est ajoutée afin de neutraliser la constipation induite par l'opioïde en bloquant localement l'action de l'oxycodone au niveau des récepteurs intestinaux.

Dans la douleur cancéreuse, son efficacité analgésique est non-inférieure à celle de l'oxycodone seule ; elle ne réduit pas la consommation de laxatifs ni celle d'antalgiques de secours.

Pour résumer, l'efficacité de ce médicament, selon les évaluateurs de la HAS, n'était pas inférieure (!) à celle de l'Oxycontin© (*on aurait pu le deviner*). De plus, il ne s'avère guère efficace sur la constipation comme pouvait le faire penser l'association à la naloxone.

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1189043/en/targinact

Que dit la revue Prescrire ?

En 2012, la revue indépendante Prescrire analyse elle-aussi les données du dossier Targinact®. Elle introduit son article par un : « *En rester à la morphine et à l'utilisation optimale de laxatifs* » en poursuivant par « *Aux fortes doses d'oxycodone, l'association à doses fixes d'oxycodone et de naloxone complique la gestion du traitement et une baisse de l'efficacité antalgique est à prévoir* ».

Prescrire rapporte dans son article, plusieurs publications indépendantes de l'industrie ou émanant d'organismes publics qui vont dans le même sens en Norvège, Italie, Allemagne, Danemark et aux Pays-Bas.

Original Article

Low-Dose Oral Naloxone Reverses Opioid-Induced Constipation and Analgesia

Maywin Liu, MD and Eric Wittbrodt, PharmD
Division of Chronic Pain Management (M.L.), Department of Anesthesia, St. Joseph Medical Center
Baltimore, Maryland; and Philadelphia College of Pharmacy and Science (E.W.), Philadelphia,
Pennsylvania, USA

Concernant la baisse de l'effet antalgique : c'est en effet un sujet que nous avons abordé à plusieurs reprises à propos des associations de morphiniques avec la naloxone (*ou dans le cas du naloxegol [Moventig®]*). Si en théorie, la naloxone par voie orale n'entre pas en compétition avec les opioïdes, en pratique, ce n'est pas aussi simple. Des publications suggèrent que, même prise par voie

orale, la naloxone peut avoir un passage systémique :

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15563650.2015.1060486>

[https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(01\)00369-4/fulltext](https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(01)00369-4/fulltext)

Plus généralement, le problème posé par les associations à dose fixe, en l'occurrence oxycodone et naloxone, est que cela peut conduire à une prise de l'une ou l'autre des substances à des doses non contrôlées. Pour un patient exposé à de fortes doses de naloxone, le passage systémique pourrait être plus important que prévu et avoir un impact significatif sur l'antalgie du patient, voire créer un syndrome de sevrage douloureux.

Si l'indication d'un antagoniste opioïde comme la naloxone est posée, et si la prescription de l'oxycodone a la préférence du clinicien, il paraît plus raisonnable de s'en tenir à la prescription d'Oxycontin® ou générique et une dose fixe de Moventig®. Mais, dans les 2 cas de figure, il n'est pas très prudent d'exposer nos patient(e)s à une compétition d'agonistes et d'antagonistes opioïdes sur leurs récepteurs avec les conséquences cliniques que l'on connaît.

Targinact® devenu Oxsynia : Que dit la HAS en 2018 ?

En 2018, la Commission de Transparence (HAS) publie un nouvel avis disponible sur son site :

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16946_OXSYNIA_QD_INS_AVIS1_CT16946.pdf

Alors que Targinact® se présentait sous la forme de 4 dosages d'oxycodone (5, 10, 20 et 40 mg), la gamme Oxsynia® va s'enrichir de dosages supplémentaires (2,5, 15 et 30 mg), plus proche de la gamme Oxycontin® générique depuis 2 ans. L'apport d'un dosage à 2,5 mg est notable et correspond aux recommandations de mettre à disposition des dosages faibles d'opioïdes pour les patients les plus fragiles.

L'appréciation de la HAS reste tout aussi mitigée que pour Targinact®.

La Commission considère que le service médical rendu par OXSYNIA est :



faible dans la douleur sévère d'origine cancéreuse,
faible dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte

possible du fait du risque d'effets indésirables graves et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme. La place d'OXYNIA doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (entre autres, traitement physique) recommandées dans ces indications.

insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.

modéré, uniquement dans le traitement du syndrome des jambes sans repos très sévère, après échec d'un traitement dopaminergique (SJSR).

Malgré cela, « la Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications suivantes : - douleur sévère d'origine cancéreuse, - douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, - traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos très sévère, après échec d'un traitement dopaminergique. » !!!

Il est très inhabituel que pour un service médical rendu 'faible', le remboursement du médicament soit proposé à hauteur de 30 % par la HAS.

D'autant que la Commission de Transparence précise dans son avis : « Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités Targinact® », spécialités pour lesquelles elle ne souhaitait pas le remboursement hors douleur cancéreuse.

Le traitement du Syndrome des Jambes Sans Repos [très sévère], Cheval de Troie pour la diffusion d'Oxsynia® !

On comprend difficilement la stratégie non seulement des firmes, mais aussi des Autorités de Santé. Hormis des dosages complémentaires par rapport au dossier initial de Targinact® (mais déjà existants pour l'Oxycontin®, à l'exception du 2,5 mg) et une indication assez restreinte, on ne voit pas très bien la stratégie de vente de ce médicament se dessiner.

Plus surprenant, « le laboratoire revendique pour OXYNIA les mêmes niveaux de SMR que pour TARGINACT sauf dans le SJSR pour lequel le remboursement n'est pas sollicité. »



Est-ce que Mundipharma a décidé de vendre uniquement son médicament à l'hôpital sans en demander le remboursement pour les patients ambulatoires dans le SJSR ? Ou est-ce que les demandes auprès des Autorités vont évoluer ? Le SMR modéré d'Oxsynia® signant son utilité dans le SJSR servira-t-il de Cheval de Troie pour entrer dans les pharmacies hospitalières et être ensuite utilisé dans les autres indications 'douleurs' ?

Ce que nous savons, c'est que la promotion de Mundipharma en faveur d'Oxsynia® a démarré et que les médecins de la douleur reçoivent à nouveau des délégués de la firme qui devraient *a priori* suivre les restrictions d'utilisation et les précautions avancées dans les avis des Autorités de Santé.

En conclusion

Oxsynia® n'apporte aucune amélioration du service médical rendu par Targinact® qui, lui-même, n'apportait aucune amélioration du service médical rendu par rapport à la stratégie thérapeutique de prise en charge de la douleur sévère d'origine cancéreuse ! L'intérêt de ce 'nouveau' médicament déjà ancien ne saute pas aux yeux.

L'oxycodone, sous toutes ses formes, n'avait pas obtenu mieux dans le passé : « *Les spécialités Oxycotin®, Oxynorm® et Oxynormoro® n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de morphine à libération immédiate et prolongée dans la prise en charge de la douleur sévère cancéreuse, post-opératoire et neuropathique* ».

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1329543/fr/oxycotin-oxynorm-oxynormoro

De plus, les récentes recommandations de la SFETD portant sur l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse soulignaient l'absence d'une molécule supérieure aux autres.

http://sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/recommandations/recos_opioides_forts_sfetd_version_longue.compressed.pdf

Malgré cela, l'oxycodone a connu un vrai succès commercial en France et ailleurs, soutenue par un marketing 'très présent' que nous avons décrypté dans l'article « Oxycodone, objet marketing ou alternative à la morphine ». Aucune donnée clinique supplémentaire ou évaluation indépendante ne suggérerait de changer un seul mot à cet article aujourd'hui.

https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Oxycodone_POUYMAYOU.pdf

Par ailleurs, le risque addictif semble plus élevé avec l'oxycodone qu'avec d'autres morphiniques (à l'exception des fentanyl d'action rapide, de loin les plus addictifs, compte-tenu d'une durée d'action très courte et d'un pic plasmatique très élevé).

<http://www.em-consulte.com/article/1183737/opioides-et-risques-addictifs-comment-les-prevenir>

[https://www.rvh-](https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Opioides_et_risques_addictifs_mythes_et_realites.pdf)

[synergie.org/images/stories/pdf/Opioides_et_risques_addictifs_mythes_et_realites.pdf](https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Opioides_et_risques_addictifs_mythes_et_realites.pdf)

Compte-tenu de ces risques, il est aujourd'hui surprenant de voir arriver de nouveaux opioïdes avec des indications d'AMM et un remboursement en dehors de la douleur cancéreuse. On sait en effet que la promotion agressive de l'oxycodone aux US par la firme Purdue (Mundipharma) en dehors de la douleur cancéreuse est le point de départ de l'épidémie d'addiction et d'overdoses que connaît ce pays actuellement (*plus de 50 000 morts chaque année pour des personnes devenues accros, très souvent à l'oxycodone*). Des délégués médicaux motivés par des primes au résultat, comme c'est la coutume dans les firmes pharmaceutiques, pourraient compliquer l'affaire.

[https://www.rvh-](https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Histoire_Opioides_Lebeau.pdf)

[synergie.org/images/stories/pdf/Histoire_Opioides_Lebeau.pdf](https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Histoire_Opioides_Lebeau.pdf)



L'intérêt de l'association de l'oxycodone et de la naloxone sur la constipation induite par les traitements opioïdes n'est pas démontré dans les évaluations des dossiers qui remontent maintenant à plus de 10 ans. Loin s'en faut !

Par contre, le risque lié à cette association 'contre nature' d'un agoniste et d'un antagoniste (son antidote en cas de surdosage) est réel. Le passage systémique de la naloxone absorbée par voie orale est documenté et le risque de contrarier l'antalgie attendue par la prescription d'un opioïde fort n'est pas à écarter.

Dans le traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome des jambes sans repos très sévère, après échec d'un traitement dopaminergique, l'association oxycodone et naloxone n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu. « *La Commission recommande que la prescription initiale médicale soit réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre du sommeil* » mais elle peut se justifier, d'où l'attribution d'un SMR modéré.

L'utilisation des opioïdes comme la méthadone, la morphine ou l'oxycodone dans cette indication est documentée depuis des années. Cette publication récente (*janvier 2018*) conclut par : « *Tant que des précautions raisonnables sont prises, le rapport bénéfice/risque est acceptable et les opioïdes ne doivent pas être refusés sans raison* »

[https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(17\)30825-X/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(17)30825-X/fulltext)

Il appartient désormais à chaque médecin, fort de ces informations et en connaissant les avis publics des autorités de santé en charge de l'évaluation des médicaments, de décider quelle est la place d'Oxsynia© dans l'arsenal thérapeutique des opioïdes forts.

Si ce médicament opioïde connaît un succès 'comparable' à une précédente association à la naloxone, dans une autre indication (*Suboxone©, médicament de substitution opiacée*), il restera une anecdote dans l'histoire de la prise en charge des douleurs sévères, comme Suboxone l'a été dans son domaine thérapeutique.

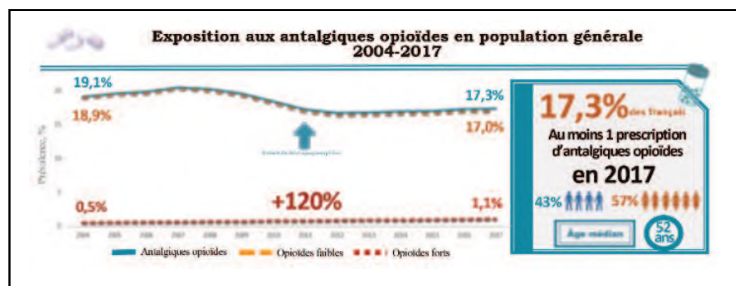
<https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/e-dito-3-medicaments-et-addictions-top-flop.pdf>

Si l'inverse se produit et que ce médicament remporte un succès d'estime et commercial, nous nous serions trompés, ce qui n'est pas à exclure.

A la date où nous écrivons cet article, les spécialités Oxsynia© ne sont toujours pas disponibles.

Enfin, pour finir, **nous ne participons pas à l'opiophobie ambiante à propos des opioïdes forts** et cet avis sur Oxsynia© n'est en rien une position contre l'utilisation des morphiniques forts, utiles à une antalgie efficace pour de nombreux patients. La situation française est sans commune mesure avec ce qu'il se passe en Amérique du Nord, mais aussi en Australie, voire au Royaume-Uni.

Si on écarte l'utilisation en dehors de leurs indications des fentanyl transmuqueux qui ont dopé le 'marché', la prescription globale des opioïdes forts classiques (*morphine, fentanyl patch et oxycodone*) évolue mais reste à des niveaux d'exposition assez faibles de la population. C'est probablement en lien avec ce que les Autorités de Santé nomment l'amélioration de la prise en charge de la douleur.



Par contre, l'exposition aux opioïdes faibles (*tramadol, codéine sous toutes ses formes et associations, spécialités à base d'opium [Lamline®, Izalgy®]*) n'a guère évolué en quelques années, mais elle se situe à des niveaux d'exposition de la population extrêmement élevés, avec une fausse réputation de sécurité. Nous reviendrons sur ce sujet dans un prochain e-dito.

<https://www.latribune.fr/opinions/tribunes/antidouleurs-opioides-comment-prevenir-une-crise-sanitaire-en-france-790564.html>



Syndrome d'abstinence néonatale (SAN) : morphine ou méthadone ?

Dr Maroussia WILQUIN, Abbeville (80) avec le Comité de Rédaction

Comparaison de la sécurité et de l'efficacité de la méthadone par rapport à la morphine dans le traitement du syndrome d'abstinence néonatale: essai clinique randomisé

JAMA Pediatr. 2018; 172 (8): 741-748 (ISSN: 2168-6211)

Davis JM; Shenberger J. et al.

<https://www.luriechildrens.org/en/pediatric-research-now/search-prn-archives/methadone-versus-morphine-to-treat-neonatal-abstinence-syndrome/>

Bien que les opioïdes soient utilisés pour traiter le syndrome d'abstinence néonatale (SAN), le meilleur traitement pharmacologique n'a pas été établi.

Dans cet essai randomisé, en double aveugle avec intention de traiter, ont été inclus des nourrissons nés à terme dans 8 unités de soins pour nouveau-nés aux États-Unis. Leurs mères avaient reçu de la buprénorphine, de la méthadone ou des opioïdes pour le contrôle de la douleur ou comme traitement de substitution opiacée pendant la grossesse. Au total, 117 nourrissons ont été randomisés pour recevoir de la méthadone ou de la morphine du 9 février 2014 au 6 mars 2017. Les mères qui ont refusé la randomisation pouvaient consentir à la collecte de données et au traitement institutionnel standard.

Les nourrissons ont été évalués avec le score Finnegan toutes les 4 heures. Pour ceux du groupe morphine, ils recevaient le traitement toutes les 4 heures. Dans le groupe de ceux traités par la méthadone, ils recevaient en alternance toutes les 4 heures la méthadone puis un placebo, compte-tenu des durées d'action différentes entre les 2 médicaments. Les doses de traitement ont été augmentées chez les nourrissons dont les scores de Finnegan restaient élevés. Les nourrissons ayant dépassé une dose d'opioïdes prédéterminée ont reçu du phénobarbital. Des réductions de doses ont été observées toutes les 12 à 48 heures, lorsque les signes de sevrage ont été contrôlés avec le traitement, en arrêtant à 20 % de la dose initiale.

Le critère d'évaluation principal était la durée du séjour à l'hôpital. Les critères de jugement secondaires étaient la DS attribuée à la NAS et la durée du traitement médicamenteux (LOT).

Résultats: Un total de 183 mères ont consenti à avoir leurs bébés dans l'étude ; 117 nourrissons ont nécessité un traitement. Un parent ayant retiré son consentement, les données ont été analysées pour 116 nourrissons avec un poids moyen à la naissance de 3,157 kg et la moitié de sexe féminin.

Les variables démographiques et les facteurs de risque étaient similaires, à l'exception d'une plus grande exposition prénatale à la cigarette chez les nourrissons traités à la méthadone. En ajustant pour le site d'étude et l'opioïde pris par la mère, la méthadone a été associée à une diminution de 14 % du nombre moyen de jours pour la durée de séjour (*critère principal*), ce qui correspond à un écart de 2,9 jours.

Sur les critères secondaires de l'étude (*durées de séjour liées au SAN et durées de séjour liées au traitement*), les résultats sont de même nature, respectivement 14 % et 16 % de réduction.

Les résultats du suivi à court terme étaient meilleurs pour les nourrissons de l'étude que pour 170 nourrissons non randomisés traités à la morphine conformément aux protocoles institutionnels standards.

En conclusion, avec l'utilisation d'un traitement basé sur le poids et l'évaluation des signes de sevrage, les résultats à court terme sont meilleurs pour les nourrissons traités à la méthadone par rapport à ceux traités par la morphine. L'évaluation des résultats à long terme est en cours.

Il faut bien sûr regarder ce résultat, notamment en matière de gain en durée d'hospitalisation (2 à 3 jours) dans le contexte nord-américain de l'étude, où la notion économique liée à ces journées d'hospitalisation est probablement plus prégnante qu'en France. L'existence d'une forme sirop sur le marché français est potentiellement intéressante dans le cadre de cette utilisation, même si les dosages les plus faibles (5 mg) ne sont pas forcément adaptés à cette indication et nécessitent un reconditionnement.

Le Risque de décès par opioïde antalgique est très faible chez les patients cancéreux

“Risk for Opioid-Related Death Very Low in Cancer Patients”

Le Comité de Rédaction

Une étude présentée au congrès de l’American Society of Clinical Oncology (ASCO) montre que les patients atteints de cancer et prenant des analgésiques opioïdes sont moins exposés au risque d’overdose par rapport à la population générale.

D’après un article de Roxanne Nelson sur Medscape, le 3 octobre 2018

La crise sanitaire américaine concernant les overdoses par analgésiques opioïdes a conduit au décès de 40 000 personnes en 2016. Dans ce contexte, une équipe américaine, menée par le Dr Fumiko Chino, s’est interrogée sur le risque d’overdose par analgésiques opioïdes spécifiquement chez les patients atteints de cancer. Leurs résultats viennent d’être présentés lors de l’édition 2018 du congrès de l’American Society of Clinical Oncology’s (ASCO).

Aux Etats-Unis, bien que le contexte « épidémique » de la mortalité par opioïde ne soit plus remis en question, le risque de décès restait inconnu chez les patients atteints de cancer. Cette population est jugée particulièrement vulnérable, car plus sujette à la dépression et l’anxiété et est particulièrement exposée aux analgésiques opioïdes du fait des douleurs liées au cancer.



Dans le cadre d’une étude rétrospective, l’équipe du Dr Fumiko Chino a recensé les décès dus aux opioïdes survenus entre 2006 et 2016, dans la population générale d’une part, et chez les patients atteints de cancer d’autre part.

Sur ces 10 années, les décès par overdose dus aux opioïdes ont augmenté de façon exponentielle, passant :

- De 5.33 à 8.97 / 100 000 personnes dans la population générale,
- De 0.52 à 0.66 / 100 000 personnes chez les patients traités pour un cancer.

Au total, entre 2006 et 2016, 895 décès dus aux opioïdes ont été recensés chez les patients atteints de cancers contre 193 500 décès dans la population générale.

Les auteurs ont jugé leurs résultats d’autant plus surprenants que le taux de mortalité chez les patients atteints de cancer ne semble pas avoir bougé alors que la crise américaine des opioïdes est passée par là.

Parmi les explications avancées :

- Le suivi plus strict des prescriptions pour les patients cancéreux, qui adaptent leur traitement antalgique selon l’intensité de la douleur,
- Les différences socio-éducatives pour les patients atteints de cancer avec un niveau d’instruction plus élevé (12,7 % vs 6,9 % dans la population générale) et un âge plus avancé (moyenne de 57 ans contre 42 ans),
- Enfin, une surveillance plus rapprochée avec accès à une aide psychologique et à des soins de supports / soins palliatifs, qui peuvent aussi expliquer le risque plus faible d’overdose.

Certains observateurs ont pu toutefois souligner une limite de l’étude : le fait que les bases de données n’enregistrent pas toujours les causes de décès associées. Surdosage d’opioïdes et pathologie cancéreuse peuvent ne pas être enregistrés tous deux dans la base de données. Plus généralement, le nombre de patients cancéreux décédés par abus d’opioïdes seraient par conséquent sous-estimé.

La crise américaine a suscité de nombreuses discussions au sein du gouvernement américain dans le but de limiter la prescription des opioïdes dans les douleurs non cancéreuses. Ces débats commencent également à toucher l'oncologie. Avec des résultats permettant de rassurer les cliniciens sur une utilisation efficace et à moindre risque des opioïdes chez les patients atteints de cancer, les auteurs de l'article rappellent en conclusion « *qu'un cadre de prescription plus restreint ne devrait pas affecter l'accès aux opioïdes pour les patients atteints de cancer, étant donné leur risque beaucoup plus faible de surdosage* ».

Cette publication est d'autant plus intéressante dans le contexte actuel. D'autres publications font état aujourd'hui d'une difficulté pour certains patients de se faire prescrire des opioïdes alors que l'indication est correctement posée. Nous avons évoqué, dans un article précédent, ce risque de « restrictions tout azimut » avec les Prs Olivier Cottencin et Serge Perrot.

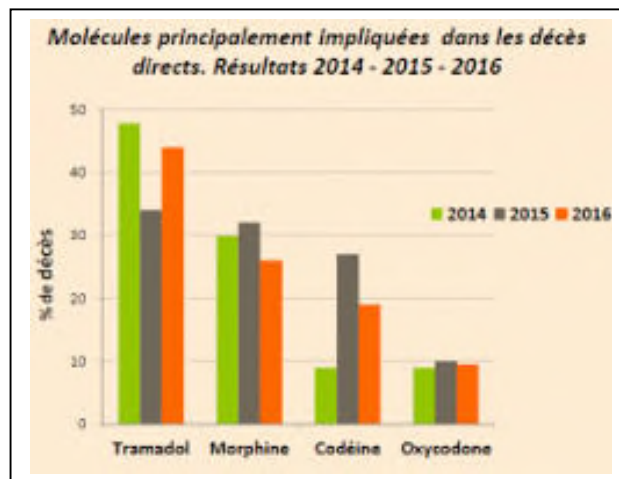
https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Douleur_chronique_opiodes_risques_addictifs.pdf

A nouveau, il serait dommageable que des patients qui relèvent d'un traitement opioïde fort, *a fortiori* en cas de douleur cancéreuse, s'en voient priver sous le prétexte d'une crise nord-américaine qui a des déterminants particuliers.

En France, la situation est sans commune mesure avec ce qu'il se passe outre-Atlantique. La prescription d'opioïdes forts y est beaucoup plus rare. La morphinophobie existe toujours auprès de la communauté médicale et du grand public. Par contre, la prescription des opioïdes 'dits' faibles est beaucoup plus fréquente. Le tramadol est très prescrit, ainsi que les médicaments contenant de l'opium (Izalgi©, Lamaline©). Il est à prévoir que le premier, soutenu par une promotion importante, deviendra un best-seller dans les mois qui viennent.

Le vrai risque avec les opioïdes 'dits' faibles [1] est qu'ils soient perçus comme anodins et sans danger, un peu comme l'ont été à une autre échelle, l'Oxycontin© et le Vicodin© (*l'antalgique popularisé par le Dr House*) aux Etats-Unis.

Or, ce n'est pas le cas. Dans la dernière enquête Décès Toxique par Antalgique, le tramadol est le médicament le plus responsable de décès, devant les opioïdes forts comme la morphine et l'oxycodone. Il y a certes, un effet volume qui peut expliquer cela, mais on peut aisément suggérer que le sentiment d'innocuité de cette molécule (*comme pour la codéine*), autant par les professionnels que par les patients, ait une part de responsabilité dans cette triste première place.



D'autant que le rapport efficacité-tolérance du tramadol (*et de la codéine*) ne plaide pas toujours en faveur d'une utilisation aussi large.

En cas de douleur cancéreuse modérée, la morphine à faible dose (30 mg/jour) semble plus efficace et mieux tolérée que les 2 opioïdes 'dits' faibles [2]. Avec probablement plus de précautions prises, liées au cadre de prescription, à la nature même du médicament et à la morphinophobie qui en l'occurrence peuvent avoir un effet protecteur.

Bibliographie :

1. Prescrire Rédaction. Stratégies. Les antalgiques opioïdes dits faibles. Codéine, dihydrocodéine, tramadol : pas moins de risques qu'avec la morphine. Rev Prescrire 2015 ; 35 (385) : 831-838
2. Bandieri et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26644526> 3.

Analyse bibliographique :





Une nouvelle étude montrerait que le risque de mortalité serait plus faible avec la BHD qu'avec la méthadone, à condition que le traitement soit suivi au long cours

Pr Olivier COTTENCIN (Lille) avec le Comité de Rédaction

ADDICTION SSA | SOCIETY FOR THE STUDY OF ADDICTION

RESEARCH REPORT doi:10.1111/add.14188

The impact of buprenorphine and methadone on mortality: a primary care cohort study in the United Kingdom

Matthew Hickman¹ , Colin Steer¹, Kate Tilling¹, Aaron G. Lim¹, John Marsden² , Tim Millar³, John Strang² , Maggie Telfer⁴, Peter Vickerman¹  & John Macleod¹

Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, UK,¹ Addictions Department, Institute of Psychiatry, Psychiatry and Neuroscience, King's College London, London, UK,² Centre for Mental Health and Safety, School of Health Sciences, The University of Manchester, Manchester, UK,³ and Bristol Drug Project, Bristol, UK⁴

Selon un article publié en avril 2018 dans la revue *Addiction*, la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) pourrait être plus sûre que la méthadone, en particulier lors des premiers mois de traitements.

Cette étude, réalisée conjointement par des chercheurs de l'Université de Bristol, du King's College de Londres, de l'Université de Manchester et du Bristol Drugs Project [ndlr : au Royaume-Uni], pourrait avoir un impact important sur les recommandations de prescription en médecine générale.

L'étude, financée par le National Institute for Health Research (NIHR), a **permis l'analyse de données de mortalité recueillies en médecine générale sur 11 033 patients dépendants aux opioïdes ayant reçu un traitement de substitution opiacée de 1998 à 2014**. Le risque relatif de mortalité a été évalué pour les deux médicaments de substitution (méthadone et buprénorphine), en comparaison à l'absence de traitement, sur 3 périodes différentes :

- Lors des 4 premières semaines suivant l'instauration du traitement ;
- Durant le traitement ;
- Dans les 4 premières semaines suivant l'arrêt du traitement.

Environ 1/3 patients recevaient de la BHD, et 2/3 de la méthadone. Comme cela a déjà été démontré dans de précédentes études, le risque de mortalité est augmenté au début du traitement, et immédiatement après son arrêt, rappelant l'importance d'un suivi au long cours pour sauver des vies.



Cette nouvelle étude montre que les patients sous BHD ont un risque de décès par overdose considérablement plus faible par rapport à ceux sous méthadone :

- 4 fois plus faible dans les 4 premières semaines de traitement (0,3 % comparé à 1,24 %) ;
- 2 fois plus faible durant le reste du traitement (0,18 % comparé à 0,33 %).

Ainsi, en Médecine Générale au Royaume-Uni, le traitement de substitution opiacé est associé à un risque de mortalité toutes causes confondues et lié à une overdose, plus faible avec la BHD qu'avec la méthadone.

Ces résultats persistaient après ajustement sur les différences entre patients et entre pratiques de prescription. Les patients sous BHD avaient également un risque plus faible de mortalité, toutes causes confondues, pendant le traitement et immédiatement après son arrêt – ce qui pourrait s'expliquer par le

fait que les patients plus âgés ou ayant d'autres complications physiques ou psychologiques répondraient mieux au traitement par BHD.

L'étude a également montré que les durées de traitement étaient plus courtes avec la BHD qu'avec la méthadone. **Les auteurs concluent qu'il est peu probable que la BHD confère une protection globale plus grande en raison de la durée relativement courte du traitement.**

Effectivement les bénéfices devenant de plus en plus marqués au fur et à mesure que le traitement se prolonge, il est indispensable de prendre en considération le taux de rétention dans le choix du traitement.

En parallèle, les auteurs se sont prêtés à un exercice de modélisation pour mesurer l'impact de la durée de traitement au niveau de la population. Ils en ont conclu que la BHD ne semble pas réduire plus que la méthadone le risque de mortalité par overdose car les durées de traitement semblent plus courtes.

Le Pr John Macleod, coauteur principal pour le *Centre for Academic Primary Care* à l'université de Bristol précise : « *Bien que ces données semblent compliquées, les taux de mortalité plus faibles sous BHD étant compensés au niveau de la population par des durées de traitement plus courtes, nos résultats montrent que la BHD pourrait être une alternative plus sûre. Du fait de cette durée de traitement plus courte, la meilleure approche serait de proposer dans un premier temps de la BHD, en laissant la possibilité au patient, dans un second temps, de passer à la méthadone.* »

« *Au niveau international, il n'y a pas de consensus sur le traitement à privilégier. Au Royaume-Uni, la British Association for Psychopharmacology recommande actuellement la méthadone en première intention s'il n'y a pas de contre-indication. Nous sommes convaincus que les futures recommandations professionnelles devraient intégrer nos données* ».

Le Pr Matthey Hickman, de l'unité de protection de la santé et des sciences sanitaires de la population au NIHR à l'université de Bristol, rappelle que : « *malgré le nombre important de patients en traitement, la mortalité par overdose continue d'augmenter. Notre étude apporte des preuves en matière de dispensation de traitement qui pourraient sauver des vies. Nous avons besoin d'études au Royaume-Uni sur la manière dont nous articulons les différents traitements de substitution en parallèle des interventions sur le changement de comportement. Cela permettrait de retenir les personnes suffisamment longtemps en traitement pour réduire le nombre de décès dû aux drogues dans la population* ».

Cette publication rappelle une notion que notre revue ne cesse de mettre en avant depuis sa création dans les années 2000, à savoir que **la durée de traitement est un facteur de protection par rapport au risque de mortalité par overdoses et par toutes causes confondues**. Mieux encore, s'astreindre à des durées de traitements les plus courtes possibles est un non-sens et va à l'encontre de l'intérêt des patients qui se présentent à nous.

Ce qui est intéressant dans cette étude anglaise, c'est qu'elle met à mal le modèle « *Méthadone en première intention* » qui est pourtant la règle au Royaume-Uni comme dans de nombreux pays européens proche de nous : la Belgique, la Suisse, l'Italie ou encore l'Espagne.

On se satisferait presque de voir ce pays précurseur en matière de Réduction des Risques et des Dommages se rapprocher du « french model », pour ne pas dire « french paradox », où la Buprénorphine Haut Dosage est le traitement de première intention et où les Sociétés Savantes et Autorités de Santé ont tenté, ces dernières années, de favoriser l'accès à la méthadone afin d'équilibrer l'offre de soins en TSO.

Toutes ces considérations scientifiques acquises, il reste que le choix du traitement est souvent et heureusement conditionné par la demande de l'usager. Nous avons toujours défendu cette position. Ensuite, le choix se fait en fonction du lieu dans lequel il se présente. Auprès d'un médecin de ville, le choix est alors limité à la buprénorphine, même si celui-ci est formé à la prescription et au suivi d'un traitement par la méthadone. **Le débat sur la PPMV (*Primo-Préscription de Méthadone en Ville*) devrait donc rester ouvert, souhaitons-le.**

MSO, overdoses et réduction des risques Quoi de neuf (automne 2018) du côté de big pharma ?

Mustapha BENSLIMANE, Paris, Stéphane ROBINET, Strasbourg, Fabrice OLIVET, Paris

Introduction

Une actualité particulièrement riche après l'été 2018 nous a incités à écrire cet article sur ce que nous continuons à appeler les médicaments de substitution opiacée (MSO), voire TAO (*Traitement Agoniste Opioïde*), mais pas TAO pour Traitement de l'Addiction aux Opioides, nouvel acronyme lourd de sens que certains essaient de mettre en avant. Nous avons exprimé il y a peu, notre avis sur la question (1).

Méthadone et Subutex© ont été mis sur le marché en France au milieu des années 90. Depuis, peu de véritables nouveautés, hormis il y a une dizaine d'années, plus ou moins :

- la mise sur le marché des génériques de buprénorphine (*avec une diffusion qui est restée très limitée, peut-être aux alentours de 15-20 %, très loin des scores habituels des génériques, qui prennent souvent plus de 90 % du marché*),
- l'apparition de Suboxone© qui n'a pas rencontré son public (*celui attendu par la firme en tous cas*) comme dans d'autres pays,
- et la mise sur le marché des gélules de méthadone qui, désormais, sont prescrites à plus de la moitié des patients bénéficiant de ce traitement.

Seul ce dernier médicament, améliorant notablement le confort de nos patients, a connu un vrai succès 'populaire' et commercial. Ceci expliquant peut-être cela.

Près de 10 ans après ces derniers soubresauts (*et 23 ans après l'AMM de ce bon vieux Subutex©, leader incontesté des MSO en France*), le marché de la buprénorphine semble en pleine (r)évolution et au moins 4 médicaments sont annoncés dans les mois qui viennent. Subutex© résistera-t-il à ce déferlement de nouvelles formules ?

Une fois n'est pas coutume, nous avons proposé une liste de questions aux **protagonistes que sont les firmes pharmaceutiques** qui pensent en amont ces nouvelles formules et qui mettent à disposition de nos patients des MSO ou des kits naloxone (*présents et à venir*). Apparemment, leur contexte réglementaire ne leur permet pas 'toujours' de répondre à nos questions, nous ont-ils fait savoir. Nous ne souhaitons pas les mettre en difficulté ni en souffrance mais, en tant qu'acteurs dans le domaine des addictions, connaître leurs positions ou avis sur certaines questions qui ne nous paraissaient pas relever de la confidentialité. Le moins que l'on puisse dire est que, à quelques exceptions près, ils n'ont pas souhaité s'exprimer dans nos colonnes, comme le font ailleurs beaucoup de dirigeants d'entreprises pharmaceutiques qui exercent dans différents domaines thérapeutiques. Nous pouvons même parler de langue de bois alors même que nous savons, professionnels de santé recevant leurs représentants ou participants à des congrès avec les fameux symposlabo et autres communications d'experts mandatés, qu'ils ont probablement beaucoup à communiquer sur le sujet, du moins on pouvait l'espérer.

Pour Bouchara et son directeur général, Olivier Verstraete, nous n'avons eu pour toute réponse que : « *En tant que laboratoire commercialisant un médicament de substitution, l'amélioration de la santé de ces patients est un enjeu majeur pour nous. Nous travaillons depuis de nombreuses années avec les intervenants en addictologie et les autorités de santé pour que chaque patient puisse bénéficier du traitement le plus adapté pour lui et dans les meilleures conditions de sécurité possibles. Notre rôle est aussi d'essayer d'améliorer, comme dans de nombreuses autres pathologies, la palette de traitements disponibles. Sur ce point, nos échanges avec les autorités de santé ne peuvent être communiqués, conformément à la réglementation française. De nombreux experts publient des recommandations de bon usage des traitements de substitution visant à l'amélioration de leur utilisation. L'ANSM a également entamé une importante réflexion le 21 juin sur les questions que tu nous proposes (accès et sécurité des MSO, entre autres). Nous attendons leurs conclusions et nous tiendrons à leur disposition pour les accompagner dans la mise en place de leur plan d'actions* ».

Donc pas d'opinion (à nous donner en tous cas) sur la place de la réduction des risques dans la mise en œuvre des TSO ni sur la place actuelle et à venir de la méthadone, vue de l'entreprise et de ses dirigeants !

Même son de cloche côté Mundipharma, nouvel acteur du champ de l'addiction qui est attendu pour la mise sur le marché d'une nouvelle présentation de buprénorphine + naloxone (Zubsolv©) et d'un kit naloxone (Nyxoid©), médicaments tous deux présentés dans cette publication.

<https://www.medscape.com/viewarticle/885735>

Son représentant est resté muet (ou sourd) à nos questions qui n'impliquaient pas forcément des confidences sur la nature des discussions que la firme entretient avec les Autorités de Santé :

« Les médicaments pour lesquels Mundipharma a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché n'ont pas encore été évalués par la Commission de la Transparence. Le calendrier de leur mise à disposition auprès des professionnels de santé et des patients dépend en partie du résultat de ces travaux. En ce qui concerne vos autres questions, et compte tenu du fait que l'expertise de Mundipharma en addictologie est à ce jour moindre que celles des autres Laboratoires impliqués, nous nous rangeons à leurs positions. »



Nous conseillerions volontiers à Mundipharma et à ses dirigeants et représentants, d'acquérir rapidement une expertise en addictologie afin de répondre aux questions des professionnels de santé, sans se ranger derrière les firmes concurrentes. En attendant cette expertise à venir, voici ce qu'on peut lire sur le site de Mundipharma :

Addiction is a complex, relapsing, chronic disease, which can carry serious health and social consequences. The Mundipharma network of independent associated companies has been working in addiction medicine since 1999, with a particular emphasis on heroin dependency. We understand well the impact this condition has on patients, their families and wider society. We have also amassed decades of first-hand experience in the science of opioid-based medication, which gives us an excellent base from which to deliver high-quality medicines in this area.

Our efforts in addiction medicine have already resulted in making an opioid agonist treatment available. Our ambition is to provide a broader range of therapeutic options, giving patients the best possible chance to overcome their personal challenges in heroin dependence.

At the same time, we will continue to work with payers, policy experts and patients to drive improvements across the addiction therapy ecosystem in Europe. We will also promote further education of healthcare professionals who are working to support people living with opioid dependency.

Comme on peut le lire ici, il est fait état de plusieurs décennies d'expérience dans le domaine de l'addiction, avec un intérêt particulier pour la dépendance à l'héroïne. Nous voilà donc rassurés d'autant qu'ils annoncent vouloir promouvoir dans le futur la formation des professionnels de santé au contact des usagers. Notons aussi que Mundipharma met à disposition une morphine à longue durée d'action, Sevre-Long©, qui est le MSO le plus prescrit en Autriche, devant la méthadone et la buprénorphine haut dosage.

Les mauvaises langues (que nous ne sommes pas) diront qu'effectivement Mundipharma a acquis une bonne connaissance de l'addiction aux opioïdes, en mettant sur le marché nord-américain l'Oxycontin© dans les conditions que l'on connaît, conditions jugées désormais responsables de l'épidémie d'addiction qui sévit aux Etats-Unis et ses dizaines de milliers de morts chaque année. A ce sujet, on peut relire l'article de Bertrand Lebeau Leibovici sur le lien suivant ou celui de Slate :

https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Histoire_Opioides_Lebeau.pdf

<http://www.slate.fr/story/159295/oxycontin-antidouleur-crise-opiaces-americains-accros-morts>

Ou encore les trois articles publiés dans ASUD journal sur le même sujet en janvier par Bertrand Lebeau Leibovici, Jean-Maxence Granier et Fabrice Olivet :

<http://www.asud.org/2018/05/28/opioides-et-paniques-morales/>

<http://www.asud.org/2018/05/28/crise-des-opioides-alerter-sans-hurler-avec-les-loups/>

<http://www.asud.org/2018/05/11/opioides-de-crise-ou-crise-des-opioides/>

Côté Camurus, guère plus de résultat. Sa directrice générale Europe du Sud, Hélène Thomas, nous a précisé : « Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à notre spécialité et notre laboratoire, mais Camurus ne sera pas en mesure de participer à cette interview. Le Comité des médicaments à usage humain CHMP de l'agence européenne des médicaments a émis un avis favorable le 21 septembre dernier à l'approbation de Buvidal® (buprénorphine) solution injectable à libération prolongée pour le traitement de la dépendance aux opioïdes. L'autorisation finale de mise sur le marché de Buvidal® par la Commission européenne est attendue pour la fin de l'année. N'ayant pas encore obtenu cette autorisation, ni un avis de la Commission de Transparence de la HAS, nous ne pouvons pas à ce stade nous exprimer sur notre spécialité, ni communiquer de calendrier de mise à disposition. Concernant les autres questions, Camurus estime que c'est le rôle des experts, des commissions et des autorités réglementaires (ANSM, HAS...), des sociétés savantes, fédérations, associations d'émettre et publier des avis et des recommandations quant à la prise en charge. Comme indiqué par nos collègues, nous nous référons à ces derniers, et nous nous tiendrons à leur disposition. »

Donc, là-aussi, pas d'opinions propres sur les sujets et questions qui traversent le milieu de l'addiction et de la prise en soin des usagers de drogues alors que cette firme se prépare à arriver sur le marché des MSO. Sur ce lien, plus d'informations sur l'avis positif de Buvidal, donné au niveau européen :

<https://www.ema.europa.eu/medicines/summary-opinion/buvidal>

Deux représentants des firmes ont répondu, plus ou moins, à nos questions. Pour les autres, nous tenterons, faute de mieux, de répondre à leur place, comme nous l'avons déjà fait ci-avant, en utilisant le 'matériel' disponible sur Internet.

Commentaire de Fabrice Olivet, directeur d'Asud, que nous avons également sollicité en parallèle : L'industrie pharmaceutique représente un acteur de premier plan dans le paysage compliqué de la consommation de substances psychotropes licites ou illicites. La puissance financière qui caractérise ce secteur est un sujet en soi. Le médicament est la branche du capitalisme la plus lucrative, celle qui draine les profits les plus significatifs dans le concert mondial. Ne pas tenir compte de cette influence est au mieux stupide, au pire criminel, comme le démontre aujourd'hui l'historique de l'épidémie de surdoses d'opioïdes qui sévit aux Etats Unis et au Canada. Il est donc parfaitement légitime d'intégrer ces acteurs au débat général sur les politiques de drogues. Mieux, il serait périlleux et malsain de ne pas le faire, de la même façon qu'il serait périlleux et malsain de ne pas insérer cette parole dans une organisation scrupuleuse de la transparence de ses impératifs commerciaux. Il s'agit d'un sujet nouveau et curieusement anxiogène pour des acteurs français souvent prompts à se désigner comme exemplaires auprès de nos interlocuteurs africains pas exemple. C'est pourquoi ASUD ne peut que saluer fraternellement cette initiative du Flyer qui devrait être plus souvent imitée, ce qui aurait comme effet d'habituer également les acteurs industriels de l'addictologie à une parole publique et non plus réservée aux coulisses.

Voici donc les questions que nous avons soumises aux firmes pharmaceutiques et à leurs représentants :

1. Quelles sont vos échéances en termes de mise sur le marché des médicaments autour de l'addiction aux opioïdes (naloxone, buprénorphine, méthadone...). Quand seront-ils disponibles pour nos patients ?

Thierry Kin, Laboratoires Ethypharm : « Pour Orobupréc®, nouvelle forme de buprénorphine (lyophilisat oral), nous avons eu le retour de la HAS (avis de la Commission de Transparence) cet été et obtenu le prix en septembre 2018.

Nous n'attendons plus que la parution au JO pour mettre le médicament sur le marché. *A priori*, si tout se déroule comme prévu, cela pourrait arriver courant novembre. Les MARR (*Mesures Additionnelles de Réduction du Risque*) ont été acceptées par l'ANSM. Elles consisteront à diffuser notamment une brochure d'information à destination des patients, commune à tous les laboratoires qui commercialisent une buprénorphine haut dosage.

Cette brochure est orientée sur les risques de mésusage inhérents à la buprénorphine. Au-delà de celle-ci, l'enjeu pour nous est d'informer les professionnels de santé qu'Orobupré© n'est pas interchangeable avec d'autres formes de buprénorphine haut dosage. En raison de sa dissolution plus rapide (*environ 15 secondes*) et d'une absorption elle-aussi plus rapide, la biodisponibilité peut potentiellement être différente et nécessiter une adaptation de posologie en cas de switch d'un traitement par BHD sublingual vers Orobupré, ou l'inverse d'ailleurs quand le médicament sera disponible. Concernant Prenoxad©, kit intramusculaire de naloxone, nous venons de soumettre le dossier à la Commission de Transparence pour obtenir le remboursement (*nécessaire pour le remboursement en pharmacie d'officine quand le kit sera prescrit*) et l'agrément aux collectivités (*nécessaire pour la diffusion en CSAPA, CAARUD et hôpitaux*). Nous pourrions espérer obtenir le prix une fois que nous aurons le retour de la HAS. L'échéance est un peu plus lointaine, probablement en début d'année 2019. Il y aura déjà sur le marché au moins un kit nasal de naloxone, mais nous pensons qu'il y a de la place pour un kit intramusculaire. Selon nous, il appartient en effet aux usagers de choisir quel kit ils veulent avoir sur eux, après avoir été informés de l'existence et des modalités d'administration de la naloxone avec les 2 types de kit. Leur choix final déterminera la diffusion des kits, selon le mode d'administration. »

Le Flyer : Pour avoir un avis objectif et non promotionnel sur le médicament Orobupré©, on peut se référer à l'avis de la HAS. Il a obtenu un niveau de SMR modéré et un ASMR 5, signifiant l'absence de service médical rendu par rapport à l'existant.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-09/compte_rendu_ct_25072018.pdf



Bassel Amer, Indivior : « Indivior est une compagnie dédiée au développement des traitements des addictions. Notre vision est que tous les patients dépendants aient accès à des soins et à une prise en charge de qualité. Aujourd'hui nous commercialisons des traitements de la pharmacodépendance aux opioïdes ainsi qu'un traitement d'urgence des overdoses opioïdes. Nous continuons à développer de nouvelles thérapeutiques qui ciblent les addictions et leurs comorbidités. Pour les médicaments qui n'ont pas encore d'AMM, la réglementation Française ne permet pas aux industriels d'en parler publiquement. »

Le Flyer : M. Amer a poursuivi en nous invitant « à contacter les autorités réglementaires compétentes (ANSM) à ce sujet », ce qui bien sûr n'était pas le projet de cet article. Ce qui est de notoriété publique est qu'Indivior a développé une forme dépôt de buprénorphine (*injection sous-cutanée pour 1 mois de traitement*) qui répond au nom de Sublocade© et qui vient d'être commercialisée aux États-Unis (*avec peu de succès semble-t-il*). Cette forme devrait être disponible en France dans les mois qui viennent si on en croit le bruit qui est fait autour de cette nouvelle modalité. Pour en savoir plus sur cette forme, consultez le lien suivant :

<https://www.psychoactif.org/forum/t29642-p1-Bupreland.html>

Ce qu'aurait pu aussi nous dire utilement M. Amer, c'est que désormais leur médicament Subutex© peut être prescrit à une posologie de 24 mg/jour (*septembre 2018*) et que leur kit naloxone ne sera pas disponible en pharmacie (*pas de remboursement SS*), mais disponible auprès des hôpitaux, CSAPA et CAARUD au prix de 35 euros, ce qui est une excellente nouvelle. Informations qu'Indivior nous avait demandé de relayer fin septembre.

Ce n'est pas une information confidentielle pouvant mettre en danger le représentant de la firme, celle-ci ayant fait l'objet par ailleurs d'une campagne-presse.

<https://www.20minutes.fr/sante/2344103-20180927-opioides-antidote-overdoses-nalscue-finalement-accessible-tous-pharmacie>

Commentaires de Fabrice Olivet :

Comme je l'ai indiqué lorsque la proposition fut faite à ASUD de commenter la publication du Flyer, toutes ces questions ont fait l'objet d'un débat à l'ANSM lors de la journée organisée par la commission des stupéfiants sur la prévention des surdoses de MSO, puis plus récemment lors de la dernière commission. Mes propos sont donc largement inspirés de ceux que j'ai exprimés en tant que représentant de l'association d'usagers ASUD et membre de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes.

Les commentaires ou même l'absence de commentaires qui figurent dans la publication du Flyer appellent deux réflexions :

La première est relative aux nouvelles molécules et aux nouvelles galéniques de molécules déjà existantes sur le marché, la seconde se rapporte à la naloxone et plus largement à la prévention des surdoses d'opioïdes en France.

Les MSO ont une diffusion massive en France depuis 1995-96 grâce à la prescription mais aussi et surtout, grâce à une diffusion hors prescription de ces médicaments. C'est l'un des tabous du système français mais tous les observateurs honnêtes savent que la grande majorité des usagers qui entament un TSO, le font d'autant plus volontiers qu'ils connaissent déjà ces molécules consommées en dehors du système de soins. La rançon de ce succès planétaire, ce sont effectivement les risques de surdoses. Le canal de diffusion qui a sans doute été majeur dans le succès remporté par les TSO auprès des usagers est sans doute celui qui aboutit à placer la méthadone en tête des surdoses mortelles constatées par l'étude DRAMES 2016. Il convient d'insister sur le fait qu'il s'agit d'une méthadone, vendue ou échangée au marché noir ou bien cédée à titre gracieux. La méthadone qui tue n'est donc pas celle qui est prescrite mais celle qui est (re)vendue.

Le 21 juin 2018, l'ANSM a donc organisé une journée de réflexion sur la prévention des surdoses d'opioïdes prescrits comme TSO. Dans cette journée comme dans la présentation des recommandations faites par les différents intervenants, l'accent est mis sur les personnes lourdement dépendantes qui seraient victimes de surdoses. Or, ce sont probablement ces personnes qui paradoxalement, sont le mieux protégées contre une overdose du fait de leur tolérance importante aux opioïdes, tolérance qui va jouer le rôle d'armure anti-overdoses. Or, ce sont précisément ces populations qui vont constituer le plus directement la cible des outils mis en place pour lutter contre les surdoses. Les victimes potentielles les plus vulnérables sont les usagers et ex-usagers de drogues, faiblement ou non-dépendants aux opiacés, qui sont les plus susceptibles de subir une surdose dont l'issue sera fatale. De qui s'agit-il ? De jeunes poly-usagers naïfs d'opiacés, consommateurs occasionnels, ex-usagers sortant de cures ou de prison, « relaps » qui replongent une seule fois après des années d'abstinence et, plus généralement, tous les intermittents du spectacle de la dope achetée sur internet.

Ces deux remarques de contexte positionnent l'ensemble de mon commentaire autour d'un point fort. Si une action soutenue par les pouvoirs publics doit se mettre en place pour lutter activement contre le risque de surdoses opioïdes, elle doit s'appliquer prioritairement à la prescription et la délivrance en médecine de ville plutôt que de cibler la population des CSAPA-CAARUD. Si un message doit être élaboré pour prévenir le risque d'overdoses en France, il doit être conçu et délivré à la population en général, pour une fois appréhendée pour ce qu'elle est, une part de nous-mêmes, nos enfants, nos collègues, nos voisins. Qu'il s'agisse de drogues prescrites ou achetées clandestinement, le problème est toujours le même : élaborer un message qui soit audible de la part de gens concernés et non plus seulement destiné à rassurer des institutions ou des professionnels du soin. A cet égard, l'impossibilité de proposer Nalscuc® en pharmacie de ville est un mauvais coup porté à la prévention des overdoses en France.

En ce qui concerne les nouvelles galéniques de BHD, très orientées sur une administration dite « supervisée », elles semblent avoir été pensées pour lutter contre les détournements et le mésusage, une finalité qui rappelle fâcheusement l'échec programmé de Suboxone®. Peu de chance de succès auprès des usagers de TSO, hormis des « niches » comme celles des candidats à la sortie du traitement par exemple.

C'est ne pas comprendre grand-chose au terme-même de substitution que de proposer un médicament que les patients sont censés « oublier » pendant une semaine ou un mois. Se passer du rituel de la prise quotidienne (ou bi voire tri-quotidienne) revient à considérer que les usagers de Sublocade® ou autres, sont déjà « guéris » ou presque, qu'ils n'ont plus besoin de ce rituel de la prise et de l'attente de la sensation qui suit, moment essentiel qui fait littéralement « substitution » à la prise de drogues. Comme cela est rappelé par le Flyer, la réticence à utiliser le « S » de substitution - TSO - pour lui préférer le « T » de Traitement - TAO - en dit long sur le déni qui caractérise une partie du secteur (1). Le mythe de la maladie chronique récidivante, assimilable au diabète, à l'hypertension ou à la dépression, continue de faire rêver de nombreux addictologues, trop heureux de fournir ainsi un argumentaire politiquement correct aux industriels comme aux politiques, toujours anxieux à l'idée de passer pour des « dealers en blouse blanche ». Sur ce plan, rien n'a véritablement changé depuis les premiers débats de la Réduction Des Risques rappelés ces temps-ci par l'actualité éditoriale. Les seuls à ne pas jouer le jeu de la maladie chronique sont les usagers. Dommage pour eux !

2. La buprénorphine a été positionnée en traitement de première ligne dans une publication récente (Dematteis et al. [1]). Qu'en pensez-vous au regard de la situation française ?

Bassel Amer, Indivior : A cette deuxième question, le dirigeant d'Indivior nous a invités à contacter le Pr Dematteis (?), nous procurer la publication (!), voire nous connecter avec lui (!!). Nous ne l'avons pas contacté bien sûr. Nous connaissons parfaitement la publication du Pr Dematteis et al. puisqu'elle était l'objet de notre question et, plus généralement, ses positions en tant qu'expert, très écoutées et respectées dans le milieu de l'addictologie. A nouveau, nous pensions qu'un dirigeant d'une firme qui commercialise des MSO depuis plus de 20 ans pouvait avoir un avis sur cette question sans déroger au droit de réserve des firmes pharmaceutiques.

Thierry Kin, Laboratoires Ethypharm : « Nous avons effectivement pris connaissance avec grand intérêt de la publication que vous citez. Elle est signée de grands noms de l'addictologie française et européenne. Même si ce n'est pas un consensus formel, c'est la position d'experts incontournables dans le domaine des MSO. Cela dit, la France a une histoire singulière avec la buprénorphine. Elle est le premier pays où un médicament à base de buprénorphine haut dosage [Ndlr : Subutex©] a été mis officiellement à disposition des usagers en 1996, il y a plus de 20 ans. Il a connu une progression très rapide en termes de diffusion, comme nulle part ailleurs. Cette diffusion a été portée par les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine alors que le milieu spécialisé, globalement sceptique sur les médicaments de substitution (*hormis les militants de la première heure*) se voyait confier la mise en place des traitements par la méthadone.

La mise en place de ce dispositif reposait sur l'idée que la buprénorphine était moins dangereuse (*effet-plafond = risque minoré d'overdose*) et que la méthadone nécessitait un cadre de prescription plus sécurisé. C'est ainsi que naturellement s'est imposée l'idée d'un traitement de première intention en médecine de ville avec la buprénorphine haut dosage, et la méthadone prenait sa place en seconde intention. Ceci, bien avant la publication de Dematteis et al.. Mais peu à peu, les choses sont devenues moins simples que cela. Les médecins du milieu spécialisé se sont mis à prescrire de la buprénorphine à des patients pour lesquels ce traitement leur semblait plus indiqué et les médecins généralistes ont posé l'indication de la méthadone pour des usagers qui se présentaient dans leurs cabinets. Pour certains, ils ont adressé leurs patients vers des circuits courts de primo-prescription avec relais très rapide en ville. En 2008, la HAS, dans un avis sur la place d'un nouveau médicament de substitution [Ndlr : Suboxone©] dans la stratégie thérapeutique définissait des indications préférentielles qui semblent toujours très pertinentes. En réalité, les médicaments de substitution sont prescrits en fonction de la situation clinique mais surtout de la demande et des attentes des usagers. Le médecin doit certes informer le patient sur différents aspects liés aux médicaments mais, au final, l'adhésion au traitement dépend du choix par le patient lui-même, en fonction de ses expériences passées et à venir. La notion de première intention ou de seconde intention ne me semble pas applicable ici, comme elle peut l'être en antibiothérapie ou en cardiologie.

D'ailleurs, dans de nombreux pays, comme en Belgique, Suisse et Royaume-Uni par exemple, la méthadone est le MSO de première intention, la buprénorphine étant plutôt en seconde intention. Ce qui montre que l'histoire conditionne également la place respective de ces médicaments. »

Le Flyer : L'avis de la Commission de Transparence de Suboxone© en 2008, définissait les indications préférentielles de la façon suivante (par rapport à la méthadone) :

« Actuellement, les différences de règles de prescription et les disparités dans l'offre de soins influent encore beaucoup sur le choix du médicament de substitution aux opiacés par les patients et les prescripteurs.

Cependant, la méthadone serait plus particulièrement adaptée en cas de :

- dépendance sévère,
- difficultés à renoncer à l'injection,
- comorbidité psychiatrique,
- polyconsommation (alcool, BZD, cocaïne, etc.),
- situation de grande précarité sociale,
- patients pour lesquels un traitement antalgique morphinique est nécessaire.

Ces indications préférentielles sont assez proches de ce qu'avait établi la Conférence de Consensus en 2005[2]. »

3. Comment voyez-vous évoluer la diffusion des médicaments de substitution en France ? Vers quel mode d'administration, sous forme d'associations ?

Sur cette question, les représentants des firmes n'ont pas souhaité répondre à l'exception d'un seul.

Thierry Kin, Laboratoires Ethypharm : « Pendant des années, la voie sublinguale a été la voie d'administration exclusive de la buprénorphine. On sait désormais que d'autres voies sont en cours de développement et devraient arriver prochainement sur le marché. Un article publié dans votre revue faisait un état des lieux de ces nouvelles formes. Elles visent, selon les différentes galéniques, soit à dissuader du mésusage, soit à améliorer le confort de prise et, pour toutes, augmenter la biodisponibilité de la molécule. Les associations de principes actifs (*buprénorphine + naloxone*) n'ont pas eu le succès escompté en raison notamment d'un scepticisme de la part des usagers et de leurs médecins et peut-être aussi d'une arrivée tardive, plus de 10 ans après la buprénorphine seule. Quoi qu'il en soit, et il en sera probablement de même pour les formes dépôt : l'acceptabilité par les usagers sera un déterminant essentiel à la diffusion des nouveaux médicaments sous toutes les formes. L'idée d'avoir dans l'organisme une molécule pendant une semaine ou un mois peut séduire une certaine catégorie d'usagers, mais probablement pas tous. Ce n'est pas un avis, seulement une opinion personnelle. Ce sont les représentants des usagers qui sont les mieux placés pour répondre au nom des usagers qu'ils représentent. D'autre part, la HAS et l'ANSM donneront le moment venu leurs indications sur la place de ces formes dans la stratégie thérapeutique. »

Le Flyer : Les dirigeants d'Indivior et de Camurus auraient eu probablement beaucoup à dire sur la place qu'ils entrevoyaient pour les formes dépôt de buprénorphine (*Sublocade©, Indivior et Buvidal©, Camurus*) mais ont préféré invoqué leur droit de réserve. Qu'à cela ne tienne, il suffit d'aller sur le site d'une des 2 firmes pour être éclairé sur le positionnement de leurs futurs médicaments.

Pour CAM2038, baptisé Buvidal©, voilà ce qu'on peut lire sur le site public accessible à tous :

CAM2038 has the potential to free patients from the burden and stigma associated with the daily, often supervised, distribution and administration of medication. The investigational products will be provided in prefilled syringes with thin needles, designed for convenient administration by healthcare personnel to ensure proper delivery and treatment compliance, and to minimize the risks of diversion, abuse, misuse, and accidental pediatric exposure. By reduced dosing frequency and thereby costs of treatment under supervision, as well as by improved treatment compliance, CAM2038 also has the potential to generate substantial savings for healthcare and society.

CAM2038 – Key target attributes

- *Improved treatment adherence*
- *Reduced frequency of administrations – from 365 times to 12 times per year*
- *Minimized risk of diversion and misuse*
- *Eliminates risk of accidental pediatric exposure*

- Flexible dosing and adjustable duration allow individualized therapy in all treatment phases
- Blocks the effects of illicit opioids

Il s'agit donc ici d'améliorer la compliance à la buprénorphine, limiter la fréquence d'administration, le mésusage, les accidents pédiatriques et bloquer les effets des opioïdes illicites si le patient devait y recourir. On peut lire aussi « de libérer les patients de la stigmatisation et du poids de la prise quotidienne du médicament. »

On voit d'ores et déjà des leaders d'opinion, ceux que nous avons qualifiés avec une pointe d'ironie et d'amitié d'« experts-aidants » dans un article précédent, s'investir dans la promotion de ces nouveaux traitements. Dans le passé, d'autres s'étaient très investis dans la promotion de Suboxone© avec le succès que l'on sait. Il serait sage de faire preuve de retenue pour ce qui est de l'avènement des buprénorphine dépôt. Sublocade© a été lancé aux Etats-Unis et le moins que l'on puisse dire est que le succès n'est pas au rendez-vous. L'action à la bourse de Londres a dévissé, en lien notamment avec des ventes 5 fois inférieures à ce que la frime prévoyait, alors que la situation nord-américaine (*en termes d'épidémie d'addiction*) et l'approche médicale dominante faisaient des Etats-Unis une terre d'accueil privilégiée pour Sublocade©. Donc, annoncer que ces formes dépôt représentent le futur des traitements par buprénorphine en France, comme d'autres l'ont fait il y a quelques années pour Suboxone©, est très anticipé. Ce sera peut-être le cas un jour, mais c'est certainement imprudent de s'y compromettre trop tôt.



<https://www.reuters.com/article/us-indivior-outlook/indivior-slashes-revenue-outlook-for-sublocade-shares-tank-idUSKCN1M629U>

4. Comment réduire le nombre d'overdoses en France, aux opiacés en général, et plus spécialement aux médicaments de substitution ?

Bassel Amer, Indivior : « Ces questions ont justement fait l'objet d'une réunion spéciale le 21 juin dernier sous l'égide de l'ANSM (Journée d'échange partenarial de la Commission des Stupéfiants et psychotropes du 21 juin 2018). Les échanges de cette journée sont disponibles en enregistrement vidéo sur le site de l'ANSM. Faire référence dans ton article à ce travail d'experts et des sociétés savantes serait plus objectif et plus éclairant pour tes lecteurs que l'opinion personnelle des laboratoires pharmaceutiques impliquées dans ce domaine. Par ailleurs, ce travail sera à priori suivi de la mise en place d'un plan d'action national dont l'objectif est de réduire le nombre d'overdoses opioïdes en France et l'amélioration de la prise en charge en général. »

Le Flyer : Là-aussi, sans présager des conclusions de la Commission de l'ANSM, nous avons pensé que, commercialisant des médicaments de substitution et, pour 3 d'entre eux, des kits naloxone (actuellement ou à venir), les dirigeants des firmes auraient aimé donner un avis sur le sujet, ce que les lois ne leur interdisent probablement pas et, à nouveau, les représentants des firmes et leurs porte-voix ne s'en privent pas au quotidien.

Thierry Kin, Laboratoires Ethypharm : « Je pense qu'il y a désormais un consensus largement exprimé sur ce sujet, notamment lors de la journée du 21 juin 2018, présidée par Nicolas Authier dans le cadre d'une Commission Nationale des Psychotropes et Stupéfiants et entièrement dédiée à ce thème. L'accès large aux traitements de substitution opiacée et aux outils de réduction des risques a fait largement la preuve de son efficacité en France. Même s'il existe quelques ombres au tableau (*revente, overdoses, détournement de la voie d'administration*), le bilan est PLUS que globalement positif.

Il suffit de jeter un œil attentif sur ce qui se passe dans les pays où les traitements de substitution ne sont pas disponibles (*ou trop peu*) pour s'en convaincre : le taux de mortalité dans la population d'usagers y est considérable (*suicides, overdoses, etc.*) ainsi que le taux de séroconversion et la criminalité associée. Donc, pour réduire le nombre d'overdoses, il semble indispensable en premier lieu de maintenir, au moins dans l'état, l'accès aux médicaments de substitution aux opiacés ; voire le développer si localement, il y a un défaut dans cet accès. Celui-ci a permis à la France d'avoir un taux d'overdoses plutôt bas comparé à de nombreux pays voisins, comme le Royaume-Uni ou l'Espagne, comme le montre le dispositif DRAMES chaque année. Et, toujours, penser à ceux qui ne sont pas aujourd'hui dans le soin, en leur proposant des solutions qui feraient qu'ils y entrent. Des pays mettent à disposition une substitution par héroïne injectable qui a largement fait la preuve de son efficacité.

En second lieu, il faut mettre à disposition des usagers à risque des kits naloxone, dans les endroits qu'ils fréquentent, CAARUD, CSAPA, services hospitaliers, prisons et pharmacies d'officine. Il faut probablement aussi faire voter une loi du « bon samaritain », qui permettra d'éviter qu'un témoin (*lui-même usager*) qui appelle les secours pour un usager qui fait une overdose, ne soit ennuyé par la police ou la justice. Ce type de loi, je crois, a été adoptée au Canada. Concernant le niveau des overdoses en France, la situation étant sans commune mesure avec ce qu'il se passe dans certains pays d'Amérique du Nord voire d'Europe, la diffusion des kits de naloxone doit probablement être large mais ciblée vers les usagers les plus à risque. La Commission des Stupéfiants et Psychotropes répondra certainement très précisément à cette question. Et pour finir, la diffusion même des kits et la sensibilisation (*des usagers et des professionnels*) qui l'accompagne, aura probablement un impact direct sur le nombre d'overdoses. »

5. Quelle est la place de la réduction des risques dans les traitements de substitution (TSO) ?

Le Flyer : Sur cette question, il est de notoriété que certaines 'écoles' s'affrontent, y compris dans les firmes pharmaceutiques. Entre réduction des risques et traitement de l'addiction, voire de l'addict lui-même, tout le monde n'a pas la même position quant à la place des traitements. C'est bien sûr le cas aussi dans le milieu. La rédaction d'un rapport de la FFA en 2016 avait pourtant donné le ton : http://www.addictologie.org/dist/telecharges/FFA2016_RapportOrientation&Recos.pdf

Thierry Kin, Laboratoires Ethypharm : « En ce qui me concerne, réduction des risques et TSO sont indissociables. La réduction des risques ne doit pas être le parent pauvre de l'addiction ni un préalable au traitement pour des usagers pas encore prêts, et le traitement de substitution ne peut se priver d'une approche RdR car c'est cela qui est le plus efficace. Le tournant a probablement été la publication, au milieu des années 2000, d'une étude hollandaise (*Van Den Berg*) montrant clairement qu'associer la mise à disposition de seringues stériles à un traitement par la méthadone à une bonne posologie était plus efficace sur la séroconversion au VIH et au VHC qu'une des 2 méthodes isolément. Les professionnels de terrain savaient intuitivement ce que l'étude a démontré. Dans un autre domaine, celui de la dépendance tabagique, la vapoteuse est elle-aussi une approche de type RdR et cette position lui a valu d'ailleurs de nombreuses critiques, pour cette raison. Il faut avoir à l'esprit que les MSO, méthadone, buprénorphine, voire héroïne doivent leur diffusion et leur reconnaissance au VIH, VHB et VHC dont la prévalence était élevée chez les usagers de drogue. Mais comme le disait le regretté Jean-Pierre Lhomme, il faut 'séronégativer' la RdR et faire en sorte qu'elle s'attaque aux autres risques que prennent les usagers. Le risque d'overdose, de marginalisation ou de stigmatisation, le risque judiciaire, etc. doivent être pris en compte dans une stratégie globale de prise en soin. Mais il faut reconnaître que, en dehors du milieu spécialisé et du cercle des militants en ville (*certaines médecins généralistes et pharmaciens d'officine investis*), cette approche 'réduction des risques' n'est pas toujours comprise. Les débats, parfois stériles, sur les Salles de Consommation à Moindre Risques montrent à quel point le concept de réduction des risques n'a pas été bien intégré dans notre société et sûrement insuffisamment expliqué... »

Le Flyer : A nouveau, pas d'avis (*donné*) sur cette question, venant des autres représentants des firmes, qui n'impliquait pas, là encore, d'informations 'interdites' ou confidentielles sur leurs médicaments.

Commentaire de Fabrice Olivet :

Autant de questions qui mériteraient une remise à plat du système par une vraie communication nationale sur l'utilisation de médicament opioïdes, mais aussi sur la réalité de l'addiction opiacée, deux sujets qui ne sont divergents que pour les firmes. Attention, outre-Atlantique, cette divergence artificielle est à l'origine d'une catastrophe historique, d'origine iatrogène, à côté de laquelle l'épidémie de sida apparaît comme une péripétie statistique en nombre de morts constatés.

Quelles solutions ?

Mettre en place une campagne visant à lutter contre la non-prescription et la non délivrance de TSO chez les professionnels de « ville », une campagne d'information grand public sur la réalité du système des prise en charge de la dépendance aux opiacés en France et notamment ses succès indéniables. Tout cela avant que les ennemis politiques de la réduction des risques ne s'emparent du nombre de morts par surdoses de TSO, comme ils s'emparent déjà des morts par surdoses de médicament codéinés en mélangeant le dossier addiction et le dossier anti douleur, des sujets qui sont intrinsèquement mêlés. Depuis deux mille ans au moins, l'humanité utilise des opioïdes pour, indifféremment, ne plus avoir mal, dormir ou rêver. C'est l'un des grands non-dits de la catastrophe de l'épidémie nord-américaine, un silence qui a des explications anthropologiques spécifiquement étasuniennes. Un tel précédent mérite amplement de considérer préventivement un hypothétique épisode européen.

Une solution globale : organiser une nouvelle conférence de consensus sur les TSO et la prescription d'opioïdes pour pallier à l'ignorance de la population, usagers compris. Un tel événement couplé à une première campagne nationale d'information grand public sur les TSO et l'usage d'opioïdes aurait toute sa place dans une société française prompte à enfourcher tous les chevaux fous sécuritaires dès que le mot « drogues » est prononcé.

Pour conclure

On voit qu'il est difficile d'obtenir des informations auprès des dirigeants des firmes pharmaceutiques. C'est beaucoup plus facile au contact de leurs collaborateurs qui fréquentent les structures de soin ou lors des congrès, au cours de discussions informelles.

Nous avons essayé ici de donner un espace de parole à ces dirigeants, lesquels, probablement gênés par des aspects juridiques ou plus simplement discrets sur ce qui pourrait dévoiler leur stratégie, ont été globalement peu bavards à l'exception d'un seul. Peut-être aussi que notre revue n'était pas considérée par eux-mêmes comme un lieu de partage, ce que nous comprenons parfaitement.

Merci à Fabrice Olivet d'avoir mêlé sa parole de représentant d'usagers à celle des représentants des firmes.

Bibliographie :

1. <https://www.psychoactif.org/forum/t34973-p1-TSO-TAO-Traitement-addiction-aux-opioides-pseudo-science.html>
2. Maurice Dematteis et al. Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus. Expert opinion on pharmacotherapy 2017
3. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf

La prégabaline en peropératoire affecte les fonctions cognitives

Selon une étude norvégienne publiée dans la revue *Anesthesiology*, la prégabaline administrée en peropératoire en vue de réduire la douleur postopératoire et le recours aux opioïdes, est associée à une altération de certaines fonctions cognitives en postopératoire.

D'après une dépêche APM du 6 novembre 2018 et la publication ci-dessous.



Cognitive Effects of Perioperative Pregabalin: Secondary Exploratory Analysis of a Randomized Placebo-controlled Study

Marianne Myhre, M.D.; Henrik Børsting Jacobsen, Psy.D., Ph.D.; Stein Andersson, Ph.D.; Audun Stubhaug, M.D., D.Med.Sci.

Si la prégabaline a effectivement un effet d'épargne d'opioïdes et des effets antalgiques en période postopératoire précoce, ses effets peropératoires sur les fonctions cognitives n'ont pas été évalués, rappellent les auteurs de cette étude menée à l'hôpital universitaire d'Oslo.

Ils ont réalisé une analyse exploratoire secondaire d'un essai randomisé contre placebo sur 80 patients opérés pour effectuer un don de rein, initialement destiné à évaluer les effets analgésiques, d'épargne d'opioïdes et anti-hyperalgiques de la prégabaline.

La prégabaline a été administrée le jour de la chirurgie et le 1er jour postopératoire, en plus d'un régime antalgique comprenant opioïdes, stéroïdes, anesthésiques locaux et paracétamol.

Des tests cognitifs spécifiques ont été réalisés au départ, à 24h et 3-5 jours après l'intervention. Six tests ont mesuré l'inhibition, l'attention soutenue, la vitesse psychomotrice, la mémoire visuelle et la stratégie.

Le nombre d'erreurs au test de mémoire de travail spatiale était significativement augmenté avec la prégabaline par rapport au placebo 24 heures après l'intervention, avec une médiane de 1 erreur contre 0. Mais il n'y avait pas de différence 3 à 5 jours après l'intervention.

La prégabaline a également été associée à une augmentation significative par rapport au placebo du nombre d'erreurs au test évaluant l'inhibition (*tâche de signal-arrêt*) 24h après l'intervention (*3 erreurs contre 1 en médiane*).

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes prégabaline et placebo sur les autres tests cognitifs.

Les auteurs ont conclu que la prégabaline, administrée en peropératoire, affecte négativement de manière significative des sous-domaines des fonctions exécutives, dont l'inhibition, et la mémoire de travail, par rapport au placebo, tandis que la vitesse psychomotrice n'est pas modifiée.

