

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

Février 2019

N° 74

- **Editorial** : page 3
- **Elargir le champ de la réduction des risques et des dommages à l'hôpital** page 4
Dr Marion GOBRECHT, Besançon (25)
- **Augmentation brutale des overdoses liée à la mise sur le marché d'une forme non détournable d'Oxycontin** page 12
Dr Stéphane ROBINET, Mustapha BENSLIMANE
- **Catastrophisme et risque de mésusage des antalgiques opioïdes** page 14
Le Comité de Rédaction
- **Analyse bibliographique :** page 16
Morphine faible dose contre tramadol
Le Comité de Rédaction
- **Pour éviter la crise des opioïdes, stop aux bonus !** page 18
*Pr Christophe Lançon, Marseille ; Pr Olivier Cottencin, Lille ;
Dr Richard Lopez, St-Denis ; Dr Eric Doudet, Tours*
- **Médicaments de Substitution Opiacée et interchangeabilité** page 22
Mustapha BENSLIMANE, Dr Stéphane ROBINET

Comité scientifique du Flyer

Rédacteur en chef : Mustapha BENSLIMANE, Paris.

Comité de rédaction : Pr Olivier COTTENCIN (Lille), Pr Philippe JAURY (Paris), Pr Benjamin ROLLAND (Lyon), Dr Béatrice CHERRIH (Charleville-Mézières), Dr Laurent KARILA (Paris), Dr 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), Dr Marion GOBRECHT (Besançon), Dr Nolwenn ASTRUC (Brest)

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, une nouvelle année commence avec beaucoup de sujets sur la table.

Parmi ceux-ci, l'absence toujours 'remarquable' de kits naloxone disponibles en pharmacie d'officine. Ceux-ci sont donc réservés aux établissements spécialisés, Caarud et CSAPA et services hospitaliers (*à condition que les pharmacies hospitalières en fassent l'acquisition, ce qui ne semble pas être le cas partout, loin s'en faut*), les négociations sur le prix remboursé ayant échoué.

De nombreux usagers qui ne fréquentent pas le milieu spécialisé sont ainsi privés de la possibilité d'avoir sur eux un kit de naloxone pouvant potentiellement leur sauver la vie ou celle d'un autre usager dont il serait témoin de l'overdose. La firme Indivior a vraisemblablement tenté de négocier un prix que les Autorités de Santé en charge d'attribuer les prix des médicaments remboursés ont refusé (*Dépêche APM du vendredi 28 septembre*). Qu'à cela ne tienne, la firme a donc décidé de vendre Nalscue© au tarif de 35 euros, mais uniquement dans les établissements de santé et médico-sociaux.

D'autres kits doivent arriver dont le kit IM Prenoxad© de la firme Ethypharm, avec espérons-le un tarif plus bas, acceptable par le Comité Economique et le rendant accessible au plus grand nombre. Selon la même dépêche, le kit Prenoxad© est vendu autour de 28 euros au Royaume-Uni. En l'état actuel, nous n'avons pas d'autres informations sur les kits nasals des autres firmes qui risquent d'être dissuadées de présenter leur naloxone sur le marché français avec des prix remboursés si bas.

Côté buprénorphine, il semblerait que la société suédoise Camurus s'apprête à lancer dans les prochains mois leur buprénorphine-dépôt (Buvidal©), probablement avant Indivior (Sublocade©) et on imagine aisément que, là-aussi, les négociations sur le prix vont être tendues. Dans un récent article, nous avons passé en revue les nouvelles formes de buprénorphine (<https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/bupreland.pdf>)

Parmi celles-ci, seul Orobupré© a été mis sur le marché avec un certain succès et un gain appréciable en matière de confort de prise exprimé par de nombreux patients. Nous recueillons aujourd'hui les témoignages de cliniciens et d'usagers pour un article dans le prochain Flyer. Quelques désagréments toutefois pour quelques-uns et probablement un fort attachement de nombreux usagers (*et leurs médecins*) au « Subu ». La mise sur le marché d'Orobupré© a fait émerger au grand jour la notion d'interchangeabilité qui a fait l'objet d'un article que nous vous invitons à découvrir dans cette livraison. Pourtant, cette notion avait déjà sauté aux yeux des cliniciens pour les switch buprénorphine seule vers buprénorphine-naloxone, mais Suboxone ayant connu une diffusion confidentielle, pas étonnant que la question n'ait pas été beaucoup creusée.

Ce début d'année nous permet également de saluer l'arrivée de Marion Gobrecht de Besançon dans le Comité Scientifique de la revue. Elle signe son arrivée avec un très bel article sur la réduction des risques et des dommages à l'hôpital, sujet très peu traité jusqu'alors.

Et 3 articles sur un thème au croisement de la douleur et des addictions :

L'analyse de 2 publications sur le catastrophisme comme signal prédictif d'un risque de mésusage des antalgiques opioïdes augmentant potentiellement le risque d'addiction à ces substances

Une rédaction reprenant une publication américaine décrivant les conséquences tragiques de la mise sur le marché d'un forme non-détournable d'Oxycontin© sur le marché américain, tragique en nombre de décès. Mieux vaut réfléchir à 2 fois et plusieurs cerveaux, avant de penser qu'une solution galénique, proposée par la firme responsable de la crise des opioïdes, puisse régler un problème tel que celui-là !

Un plaidoyer pour mettre fin aux bonus accordés aux délégués médicaux, chargés en théorie de l'information sur le bon usage des médicaments, mais 'récompensés' sur les volumes qu'ils génèrent. Ce facteur a été clairement identifié, parmi d'autres, comme ayant participé à la diffusion massive de l'oxycodone (*et du fentanyl*) et contribué à la crise des opioïdes, made in USA et ses désormais 70 000 morts annuels.

Et enfin :

Sur l'efficacité des opioïdes antalgiques forts et faibles, une analyse bibliographique d'une étude très intéressante comparant l'efficacité et de la morphine à faible dose comparée à celle du tramadol. Ceux qui nous lisent et qui ont lu une analyse comparable de l'étude de Bandieri et al., publiée il y a un an dans nos colonnes, connaissent le résultat. Mieux vaut préférer la morphine à faible dose que le tramadol. Une meilleure efficacité qui se maintient dans le temps (*jusqu'à 6 mois*) pour des patients cancéreux avec des douleurs modérées, avec une meilleure tolérance.

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.

Résumé

Parmi les patients accueillis à l'hôpital, nombreux sont ceux qui consomment des substances psychoactives. Les messages et les soins qui leur sont délivrés à ce propos par les professionnels non spécialistes de l'addictologie restent majoritairement axés sur le paradigme de l'abstinence, quand certains patients ne veulent ou ne peuvent l'envisager. Si la philosophie et les outils de la réduction des risques sont bien connus des acteurs du secteur médico-social en addictologie, peu de professionnels du champ sanitaire y sont formés. Cette disparité, dans le contexte évolutif des pratiques en addictologie, peut être source de nombreuses problématiques en milieu hospitalier. Cet article initie une réflexion sur l'intérêt et les limites actuelles de l'élargissement de la réduction des risques à l'hôpital, et comment celle-ci, par des propositions pratiques, peut-être intégrée dans une perspective de prise en soin globale et humaniste des patients consommateurs.



Mots-clés : réduction des risques et des dommages – hôpital – approche intégrative en addictologie

Introduction

La réduction des risques et des dommages (RdRD) en France s'inscrit aujourd'hui dans un contexte d'évolution législative et paradigmatique dans le domaine de la prévention et du soin en addictologie, avec la promulgation de la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 (1). Celle-ci vient conforter la politique de réduction des risques et des dommages, sécuriser ses intervenants et l'étend au champ des substances psychoactives licites. Elle prévoit également la supervision des comportements, des gestes et des procédures parmi les actions visant à réduire les risques et les dommages liés à l'usage de substances psychoactives (SPA) et autorise à cet égard l'expérimentation des salles de consommation à moindre risque (SCMR).

Les recommandations de pratiques professionnelles élaborées à destination des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) mentionnent également leur intérêt auprès de leurs partenaires, qu'il s'agisse des acteurs du champ sanitaire, de l'insertion sociale et professionnelle, des collectivités territoriales ou encore de la vie sociale et citoyenne (2). Depuis 2008, les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ont également l'obligation de mettre en œuvre des mesures de RdRD à destination du public qu'ils reçoivent (3).

« le monde n'est pas sans drogue, nos structures non plus... »

Ainsi, la place du secteur hospitalier et des professionnels du soin en addictologie qui y exercent (*services d'addictologie, équipes de liaison et de soins en addictologie (ELSA)*) peut-être questionnée. Comme le rappelle Catherine Péquart, directrice de l'association Charonne, « le monde n'est pas sans drogue, nos structures non plus » (4), et les centres hospitaliers (généralistes et spécialisés) accueillent des patients qui consomment des SPA qui ne sont pas toujours prêts à engager une démarche de soin en addictologie, qu'il s'agisse d'envisager une substitution ou un sevrage.

La découverte d'une consommation de substance illicite au sein d'un service hospitalier suscite toujours de nombreux questionnements chez les équipes soignantes, sur l'attitude juste à adopter, tout en tenant compte du cadre éthique et légal qui régit l'institution hospitalière. C'est dans ce contexte que les ELSA peuvent être sollicitées, pour apporter des éléments de réflexion et de prise en soin, sur des situations complexes et pour lesquelles il n'existe pas de réponse univoque.

Par ailleurs, la littérature reste assez pauvre, voire inexistante concernant des programmes de réduction des risques validés en milieu hospitalier, qu'il s'agisse de substances licites ou illicites.

Au CHU de Besançon, l'Équipe de liaison et de soins en addictologie s'interroge actuellement sur la possibilité d'élargir le champ de la réduction des risques à l'hôpital, auprès des patients rencontrés aux urgences, dans les services d'hospitalisation et en consultation d'addictologie hospitalière.

L'usage de substances psychoactives à l'hôpital

De nombreux patients admis à l'hôpital présentent un trouble lié à l'usage d'une substance. Malgré une politique publique répressive et des règlements intérieurs basés sur le modèle de l'abstinence, nous pouvons constater qu'un certain nombre de ces patients, ayant des difficultés à gérer leur dépendance, poursuivent pourtant leur usage au sein des hôpitaux (5).

Les personnes qui consomment des drogues illicites sont souvent confrontées à des inégalités en matière de santé et se heurtent à des obstacles tels que la stigmatisation et la discrimination, lorsqu'elles ont besoin de soins (6). Ces personnes peuvent pour ces raisons se méfier, éviter ou retarder l'accès au soin et se présentent souvent à l'hôpital à un stade tardif de leur maladie augmentant ainsi la probabilité d'une hospitalisation. De plus, ces patients, en particulier les usagers de drogues par voie intraveineuse, sont plus susceptibles que les autres patients de sortir de l'hôpital contre avis-médical (SCAM) (7). Les SCAM prédisposent les individus non seulement à un mauvais état de santé en raison d'un traitement inadéquat, mais sont également un facteur prédictif d'une réadmission, parfois dans des conditions dramatiques (8).

« *L'arrivée à l'hôpital constitue une rupture avec le mode de vie de la personne... »*

Découvrir pourquoi les usagers de drogues illicites sont susceptibles de quitter l'hôpital de façon prématurée est une première étape nécessaire pour améliorer leur prise en soin. Préalablement, il faut rappeler que l'arrivée à l'hôpital est rarement souhaitée, ni choisie. Elle s'impose au sujet suite à un accident, une maladie et un niveau de soins requis (9). Qu'il s'agisse de l'hôpital général ou des centres hospitaliers spécialisés en psychiatrie, que le motif d'admission soit ou non en lien avec la problématique addictive, l'arrivée à l'hôpital constitue une rupture avec le mode de vie de la personne. Bien que l'hospitalisation puisse constituer un terreau favorable au changement et au développement de soin concernant la conduite addictive, ce n'est pas toujours le souhait du patient.

L'étude des départs prématurés de patients admis en centre de soins spécialisés en addictologie montre qu'il existe trois catégories de fins de « contrat de soin » : les fins de contrat normales, lorsque le patient va jusqu'au bout du projet de soins défini, les arrêts de contrat par le patient (*soit l'équivalent des SCAM*) et les arrêts de contrat par l'établissement (10). Les raisons pour lesquelles une sortie prématurée est envisagée à l'hôpital sont sensiblement les mêmes que celles rencontrées en milieu spécialisé.

« *la douleur non soulagée et les symptômes de sevrage non maîtrisés... »*

Les patients interrogés dans les études menées par McNeil et al. indiquent que la douleur non soulagée et les symptômes de sevrage non maîtrisés sont les problèmes de santé qu'ils considèrent comme étant les plus urgents lorsqu'ils sont hospitalisés (11) (12).

Lors de la prise en soin, une demande peut émerger en rapport avec une substance précise. Cependant il est rare de ne pas rencontrer de comorbidités addictives, et si la motivation au changement pour cette substance est forte, elle peut être inexistante concernant les autres addictions (13).

Ainsi, les patients peuvent être amenés à consommer pendant la période d'hospitalisation pour soulager la douleur, les symptômes de sevrage et les cravings, ou tout simplement parce qu'ils ne sont pas prêts à arrêter l'usage du produit.

Les règlements n'autorisant pas ces consommations intra-muros, les soignants instaurent une surveillance particulière des usagers venant imprégner la relation d'une méfiance réciproque. Plutôt que de prévenir l'usage de drogues, ce positionnement institutionnel crée de nouveaux risques pour patients et soignants. Le matériel de consommation utilisé, souvent caché dans les affaires personnelles, peut provenir de source inconnue, être éventuellement contaminé par des agents infectieux (*avec un risque d'accident d'exposition au sang pour les soignants*) et réutilisé plusieurs fois. L'existence d'une consommation à l'intérieur de l'établissement ne pouvant être dite, celle-ci lieu à l'abri du regard des soignants, entraînant un défaut de surveillance de l'état clinique. De plus, la méconnaissance de la consommation peut interférer avec l'établissement d'un diagnostic, l'adaptation du traitement médicamenteux et entraîner un risque d'overdose ou de complications iatrogéniques.

Le contrat de soins est un outil fréquemment utilisé pour prévenir les consommations de SPA au cours de séjours hospitaliers. Le non-respect de ce contrat de soin par la consommation de SPA entraîne ce que l'on appelle une « sortie disciplinaire » de l'hôpital.

Avec l'établissement de tels contrats, centrés sur le symptôme de la problématique addictive (*c'est-à-dire la consommation elle-même*), le risque est de voir le système de soins évoluer vers une prise en soin plus éducative ou répressive, à visée de normalisation des patients, plutôt qu'un soin centré sur la réponse aux besoins exprimés et le soulagement de leur souffrance (14). Les exclusions fondées sur une consommation active ne font alors que mimer les réponses rejetantes de la société face à leur problématique.

L'hôpital doit apparaître comme un lieu protecteur, pour ceux qui y sont accueillis comme ceux qui y travaillent. Le contrat proposé ne doit donc être ni trop lâche, ni trop rigide, et devrait pouvoir être adapté au profil des personnes rencontrées et accueillies, tout en garantissant les conditions premières du vivre ensemble, c'est-à-dire, préserver le lieu de la violence et du trafic.

Intégrer les pratiques de RdRD dans les stratégies de soin

L'usage des SPA a considérablement évolué ces vingt dernières années, par la transformation de la société, des modes de vie et l'accroissement radical de l'accessibilité des produits (15). Alors que traditionnellement les patients présentaient une dépendance unique, nous rencontrons désormais en pratique clinique de multiples profils, avec des poly-addictions complexes, parfois dans un public adolescent ou jeune adulte.

Cette évolution nécessite que la perception et la prise en soin des addictions s'adapte en parallèle.

« Envisager la RdRD comme une intervention intégrée n'est pas seulement une approche pragmatique et portée par la nécessité... »

Si initialement la RdRD s'est développée dans les années 1980 en réponse à l'épidémie de sida chez les usagers de drogue par voie intraveineuse et en rupture avec les pratiques traditionnelles de prévention et de soin visant à l'abstinence, elle propose aujourd'hui de nombreux outils en réponse à la diversification des pratiques addictives. Envisager la RdRD comme une intervention intégrée n'est pas seulement une approche pragmatique et portée par la nécessité, elle est aussi fondée sur des preuves (16). Dans l'exemple du traitement de substitution aux opiacés (TSO), l'étude menée par Van den Berg et al. (17) montrait la supériorité des programmes combinés de programme d'échange de seringue (PES) et TSO, comparés au PES ou TSO seuls sur la réduction de l'incidence du VHC. Chacun peut observer que des actions de RdRD facilitent l'accès aux soins de sujets qui en sont très éloignés et, à l'inverse, que des traitements pouvaient faire œuvre de RdRD.

La RdRD est une approche pragmatique qui rencontre encore aujourd'hui des résistances notamment du fait d'un manque de connaissances sur les usages de substances, sur l'impact d'une politique de RdRD, mais aussi du fait de préjugés sur la capacité des usagers de drogues à adopter des mesures de prévention.

Éthique du soin et cadre légal

La Loi de modernisation du système de santé adoptée en 2016 élargit la définition et les missions des intervenants en RdRD à une possible « supervision des comportements d'usage à moindre risque ». Elle met en place une protection légale pour les accompagnants qui, au titre de l'article 122-4 du code pénal, ne peuvent être poursuivis pour des raisons qui engagent « l'accomplissement d'un acte prescrit ou autorisé par des dispositions législatives ou réglementaires ». Ces actes sont définis par la loi dans le référentiel national des actions de réduction des risques en direction des usagers de drogues (18).

En revanche, la question du statut juridique des produits n'étant pas réglée, l'introduction de substances classées stupéfiantes engage toujours la responsabilité de la structure, l'usage légal étant autorisé aux usagers uniquement pour les salles de consommation à moindre risque.

Les équipes soignantes en milieu hospitalier se retrouvent donc prises dans les mêmes questionnements et paradoxes qu'ont pu et peuvent encore connaître les acteurs du secteur médico-social concernant l'incohérence de leur posture entre soin et répression. Elles peuvent donc accueillir les usagers, faire la distribution et la promotion du matériel d'hygiène et de prévention, donner des conseils personnalisés sur les risques associés à l'usage, récupérer le matériel usagé, mais il leur est impossible d'accompagner en situation pratique l'usage illégal dans une perspective d'éducation aux risques liés à la pratique.

La forme de clinique portée par la RdRD peut désarmer les professionnels. Elle fait naître de nouvelles interrogations sur le sens de l'intervention et le rôle du soignant quelle que soit sa profession, car l'objectif de la clinique change : il s'agit surtout de prendre soin des personnes et non de vouloir qu'elles guérissent absolument.

La posture de RdRD cherche à valoriser le savoir, l'autonomie et la liberté de la personne, contrairement à la posture « paternaliste » dans lequel le soignant prend en charge les intérêts du patient et décide pour lui.

E. Hirsch rappelle que le mandat de l'intervention en réduction des risques et de l'accompagnement des consommations à moindre risque est bien un mandat d'éthique du soin pour des personnes en situation de vulnérabilité, qui se fonde sur les textes de la démocratie et des valeurs humaines, mais aussi sur des textes d'éthique médicale applicables au sein des hôpitaux (4).

« La RdRD se veut garante de cinq valeurs universelles qui sont le non-abandon, la reconnaissance de l'humanité de la personne, la non-discrimination, le respect de la dignité humaine et la bienveillance. »

Envisager la RdRD à l'hôpital permet d'élargir la palette des outils disponibles, d'apporter des réponses malgré l'impuissance parfois ressentie face à des situations dans lesquelles la marge de manœuvre est souvent réduite et répond en cela aux concepts de non-abandon et de non-discrimination, car elle s'inscrit dans des logiques de promotion de la santé et de l'accès progressif au meilleur état de santé qu'une personne consommatrice serait en mesure d'atteindre, quelle que soit sa race, sa religion, ses opinions politiques, sa condition économique ou sociale.

La réflexion autour de nouvelles pratiques d'accompagnement des consommations suppose de connaître la réalité des besoins et les limites du terrain, de son public et des différents intervenants.

Si la mise en place de missions de RdRD telles que définies par le référentiel national de RdRD peut être relativement et facilement applicable dans un service de consultation ou aux urgences, comme la dispensation de conseils personnalisés ou la mise à disposition de matériel pour un usage extérieur, la question de son application pendant un séjour hospitalier prolongé est plus délicate. Penser l'accompagnement des consommations dans ce contexte reste source d'insécurité, et les équipes posent la question de la responsabilité pénale en cas d'accident. La construction d'un tel projet suppose d'engager une réflexion étayée avec la direction et le conseil d'administration de l'établissement pour définir un cadre clair de ces pratiques nouvelles, et revoir le règlement de fonctionnement afin de garantir une réponse adaptée à la problématique des consommations de substances illicites intra-muros (19). Le projet soutenu au niveau institutionnel en préalable, il deviendrait possible de l'aborder de façon plus apaisée, individuelle et collective au sein des équipes des différents services.

Propositions pratiques

Sensibiliser les soignants à la RdRD

Le parcours de soin du patient souffrant de conduites addictives comprend de nombreux intervenants, de différents secteurs et chaque interface entre ces intervenants représente un point de vulnérabilité dans la prise en charge. Selon les structures fréquentées, les patients doivent faire face à des messages parfois contradictoires, des injonctions paradoxales ne favorisant pas l'alliance thérapeutique (13). Les milieux hospitalier et résidentiel restent attachés à une posture d'interdit vis-à-vis des substances du fait d'un positionnement marqué des équipes soignantes.

Les réponses des soignants face à un patient consommateur sont en effet très différentes d'une équipe à l'autre, d'une personne à l'autre, et dépendent de nombreux facteurs. Ces différentes positions participent au climat d'insécurité qui s'installe dans le soin.

Parmi ces facteurs, nous pouvons citer le caractère légal ou illégal des substances consommées. Il est intéressant de considérer les arguments sur lesquels cette distinction repose. Les plus fréquemment évoqués pour justifier l'illégalité d'une drogue sont sa dangerosité, sa capacité à modifier l'état mental, à engendrer la dépendance ou la désocialisation, ainsi que les enjeux socio-culturels (20). Ils ne reposent donc pas entièrement sur une base scientifique cohérente, mais en partie sur des différences de perception induites et transmises par les habitudes socio-culturelles et des croyances difficiles à remettre en question.

Dans la relation thérapeutique interviennent également les normes et les représentations que chaque individu, qu'il soit soignant ou soigné, a intégré selon son histoire personnelle et les divers regards socio-culturels. Dans l'approche de la RdRD se trouve la nécessité de repenser les modalités de la rencontre, et donc de réfléchir sur ces frontières limitant le soin, pour garantir un meilleur accueil inconditionnel.

Pour que la RdRD prenne progressivement place au sein de ces établissements, il est nécessaire que les soignants puissent bénéficier d'une formation préalable leur permettant de comprendre les raisons pour lesquelles les usagers consomment et d'intégrer la philosophie qui la soutient. Si cette approche est aujourd'hui enseignée dans les formations diplômantes spécialisées, elle reste très peu abordée dans les écoles de formation initiale au regard du nombre de patients présentant une comorbidité addictive.

Préparer le temps de l'hospitalisation

Lorsque l'état de santé d'un usager qui ne souhaite pas arrêter sa consommation nécessite une hospitalisation, celle-ci devrait pouvoir être préparée en amont autant que possible. Cette préparation nécessite le renforcement des liens entre les professionnels du réseau de ville et ceux de l'hôpital.

Une consultation préalable peut-être organisée au sein du service de consultations de l'ELSA, à laquelle le patient se présente, accompagné d'une personne référente dans la structure où il se rend habituellement. Celle-ci a pour but d'évaluer les angoisses générées par le projet d'hospitalisation, et d'envisager les différents cas de gestion de sa consommation envisageables pendant ce temps hospitalier, à l'instar de l'évolution des contrats de soins dans les SSRA (*service de soins de suite et de réadaptation en addictologie*) : favoriser l'initiation d'un traitement de substitution, même de façon temporaire (*le temps des soins*) ; préparer un plan de traitement des symptômes de sevrage des substances pour lesquelles il n'existe pas de traitement médicamenteux ; ou, en dernier recours, planifier les comportements de RdRD au sein de la structure de soins. Chez un patient polyconsommateur, il s'agit également de pouvoir définir des objectifs selon chaque produit, selon ses possibilités, en prenant en compte que certains pourront être arrêtés, d'autres diminués, et d'autres poursuivis avec un certain seuil de tolérance en permission ou en journée, à l'extérieur de l'établissement (13).

Programme de distribution de kits RdRD

Le programme de distribution de matériel de réduction des risques résulte d'une réflexion en équipe et de la volonté des soignants de construire une prise en soin plus fine et plus proche des besoins réels des personnes rencontrées ; mais aussi de pouvoir répondre aux tendances de consommation en cours et aux phénomènes émergents dans le champ des drogues, mis en exergue par l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (21).

Il a été élaboré en partenariat avec les structures médico-sociales de la ville. Personnels médicaux et paramédicaux de l'ELSA ont pu bénéficier d'un atelier de formation dispensé par le CAARUD sur les outils de RdRD classiquement distribués dans le milieu festif et au sein des structures médico-sociales (« *Roule ta paille* », « *Kit base* », « *Chasser le dragon* », « *Kit injection* »).

Ce programme est pour le moment expérimenté au sein des consultations hospitalières d'addictologie, qui fournissent un cadre propice à la confidentialité. Au cours de l'entretien d'évaluation, le soignant questionne le mode de consommation de l'usager et peut lui proposer le matériel adapté à sa pratique. Que ce dernier s'inscrive ou non dans une démarche de sevrage et d'abstinence, ce questionnement doit être régulièrement répété car l'expérience montre que la mise en place d'un traitement ne marque pas l'arrêt total des consommations.

La consultation hospitalière permet également de toucher un autre public d'usagers moins précaires, qui serait dissuadé de recourir aux CAARUD et aux CSAPA du fait de la large représentation d'un public plus marginalisé (*personnes dites « intégrées » socialement et professionnellement, ayant des fonctions à hautes responsabilités, personnes pratiquant le chemsex, etc*) (22).

À plus long terme, l'ELSA souhaiterait pouvoir étendre la distribution de matériel dans le cadre de l'activité de liaison auprès du service des urgences et des services d'hospitalisation. L'extension de ce programme ne peut se faire sans la réalisation d'étapes préalables, à savoir la sensibilisation des équipes soignantes à la RdRD au moins sur son volet « principes » et la mise en place d'espaces d'échange sur les situations cliniques rencontrées. Il s'agit de pouvoir évaluer chaque situation de façon singulière, en concertation avec l'équipe du service qui sollicite l'intervention, sur les bénéfices et les risques à prévoir pour le patient, le déroulement du soin et le lien thérapeutique.

Certains médecins et cadres de santé, particulièrement ceux qui accueillent régulièrement dans leur service des patients consommateurs, sont prêts à prendre position en faveur des pratiques de RdRD, même si celles-ci n'ont pas encore fait l'objet d'une formalisation, face à des situations cliniques complexes pour lesquelles le

système actuel de soin montre ses limites pour répondre au problème de santé qui a initialement nécessité l'hospitalisation.

Au-delà de la réduction des risques et des dommages physiques, le matériel est un outil dans la création du lien. En premier lieu, il peut être le point de départ de l'établissement d'une relation de confiance entre le soignant et le soigné, fondée sur le principe de non-jugement. Les patients à qui du matériel a été proposé ont été surpris de cette proposition, là où ils s'attendent bien souvent dans un établissement de soin, à un discours axé sur la nécessité d'arrêter leurs pratiques. Pour certains, la prise en compte de leur pratique a pu renforcer l'alliance thérapeutique et renforcer l'adhésion au soin.

Enfin, ce programme ne vise pas à se substituer aux missions de RdRD portées par les structures médico-sociales, mais de les faire connaître (*car chaque kit détaille les coordonnées des structures en délivrant gratuitement*) et d'assurer la continuité du parcours du soin de la personne en cohérence avec ses besoins, conformément aux missions des ELSA (23).

De nouvelles pratiques et de nouveaux outils

L'approche pragmatique de la RdRD en France reste, malgré de nombreuses avancées, limitée par le manque de validation concernant de nouvelles pratiques et nouveaux outils dont l'utilité est reconnue par de nombreuses recherches et rapports. Dans le cadre de la substitution opiacée, le pôle de médecine générale de la Fédération Addiction demandait en réponse à un communiqué de l'Académie de Médecine paru en 2015, la mise en place d'un essai clinique expérimentant une substitution injectable (notamment de buprénorphine haut dosage) et l'élargissement de la qualification de médicament de substitution aux sulfates de morphine (24).

Depuis 2016, le CSAPA Charonne tente de faire évoluer en interne des pratiques individuelles anciennes de prescription de Skenan® vers des pratiques collectives transdisciplinaires, à travers un programme spécifique de RdRD et promotion de la santé (25). L'expérimentation d'une substitution injectable en milieu hospitalier représenterait une nouvelle modalité d'accueil pour des patients qui ne peuvent entrevoir l'arrêt de ce mode de consommation.

Les substances licites

La façon d'aborder dans le domaine du soin la dépendance aux substances licites (*tabac, alcool et médicaments*) n'en est pas moins complexe, du fait de leur statut légal et de l'interdit de consommation dans certains lieux publics, dont les hôpitaux.

Le panel d'offres existantes en matière d'aide et de soins aux personnes dépendantes de l'alcool se limite aujourd'hui soit à un projet d'abstinence ou à un projet de réduction des consommations.

Dans certains hôpitaux s'est développée une nouvelle façon d'aborder le temps du soin par la mise en place d'hospitalisations programmées et séquentielles indiquées chez des patients alcoolo-dépendants pour qui les autres modes de prise en charge ont échoué et qui sont dans le parcours de soin depuis déjà plusieurs années (26). Il s'agit d'hospitalisations dites « bas-seuil », c'est à dire s'inscrivant dans une réduction des risques chez des sujets n'étant pas forcément dans un objectif d'abstinence car ils n'en ont pas les capacités physiques ou psychiques. Ces hospitalisations, mettant à distance la consommation d'alcool, offrent plutôt la possibilité de répondre aux problématiques qui la sous-tendent et aux patients de prendre soin d'eux. Le cadre proposé à ces hospitalisations est ouvert (*les patients pouvant sortir de l'hôpital*) : les patients peuvent donc consommer à l'extérieur de l'hôpital. L'accompagnement proposé par les travaux sur la RdRD alcool va plus loin que celui proposé dans les centres de soin, dont la consommation reste majoritairement exclue. La rendre possible, permettrait la recherche d'une « zone de confort », qui permet aux usagers de ne pas souffrir de sous-alcoolisation, dont l'expérience montre qu'elles peuvent-être morbides en générant de nombreux symptômes désagréables pour celui qui les vit. C'est ce qu'il peut se passer si un sevrage hospitalier est mal conduit, et qui à la sortie peut conduire à une sur-alcoolisation beaucoup plus dommageable que la poursuite d'une consommation « stabilisée » (27).

L'application de l'interdiction de fumer imposée par la loi Evin dans les établissements de santé et le principe «Hôpital sans Tabac» bénéficient tant à l'entourage (*tabagisme passif*) qu'aux fumeurs eux-mêmes conduits à moins fumer. Le but ultime de la démarche Hôpital sans tabac est un établissement de soins où l'on ne fume ni dedans, ni dehors, l'ensemble du campus étant non-fumeur. Concernant le tabagisme, la réduction de la consommation de cigarettes ne s'accompagne que d'effets modestes sur la santé, sans impact mesurable en termes de morbi-mortalité.

« Si la cigarette-électronique n'est pas considérée comme un dispositif médical au sevrage tabagique, son utilisation est largement plébiscitée par ses utilisateurs... »

Elle peut néanmoins représenter une étape intermédiaire vers l'abstinence, et plusieurs cas de figure peuvent être envisagés en différenciant la consommation de tabac et de nicotine (28). Un tabagisme contrôlé sans substitution entraîne souvent un phénomène de compensation appelé *oversmoking* qui augmente le rendement de l'extraction de nicotine d'une cigarette. L'adoption d'une administration combinée avec des substituts de nicotine permettrait d'éviter cet écueil. Enfin peut-être envisagé l'arrêt du tabagisme, avec substitution nicotinique. La prescription des traitements nicotinique doit donc être largement encouragée, sous ses différentes formes (patchs, formes orales, inhalateurs ou sprays), et ce par l'ensemble des professionnels ayant accès à la prescription (élargie depuis 2016 notamment aux infirmiers et aux sages-femmes). Si la cigarette-électronique n'est pas considérée comme un dispositif médical au sevrage tabagique, son utilisation est largement plébiscitée par ses utilisateurs et de plus en plus approuvée par de nombreux soignants qui y voient une alternative au tabac moins dangereuse. Concernant son utilisation à l'hôpital, le RESPADD a publié des recommandations concernant les conditions de son utilisation dans les établissements de santé, la considérant comme un outil de réduction du tabagisme (29). Ainsi, il serait possible d'autoriser le vapotage dans des espaces personnels, comme les chambres pour les patients ne pouvant se déplacer en extérieur, ou dans les bureaux pour le personnel soignant.

L'usage prolongé de certains médicaments du système nerveux central peut aboutir à deux principaux types de complications addictologiques : le mésusage, qui désigne un comportement d'utilisation inappropriée du médicament par le patient, et la dépendance pharmacologique. Les principaux médicaments pourvoyeurs de ces deux complications sont essentiellement les benzodiazépines et les opioïdes (30). Concernant les opioïdes, on estime qu'environ 90% de ces situations sont le fruit d'une prescription médicale initiale, soit par une évaluation inadéquate de leur indication, soit par prescription prolongée. Ces comportements d'addiction exposent à d'importants risques de surdosage et de surmortalité, et à un renforcement paradoxal des symptômes que ces médicaments sont sensés traiter. Le mésusage et la dépendance aux opioïdes de prescription font aujourd'hui l'objet d'une préoccupation croissante au niveau international en matière de santé publique. Des initiatives doivent donc être mises en place pour sensibiliser et former les médecins prescripteurs à leur prévention et leur repérage. Ces deux étapes, souvent négligées, sont en effet indissociables et commencent avant la prescription même, par l'identification des facteurs de risque et l'information du patient sur la possibilité de survenue d'un mésusage ou d'une dépendance. A la sortie d'hospitalisation, un plan d'arrêt et de suivi du traitement doit avoir pu être défini en relais avec les différents acteurs du soin, spécialistes ou non.

Conclusion

Vouloir élargir le champ de la réduction des risques et des dommages à l'hôpital peut apparaître comme un projet audacieux, mais pourtant nécessaire pour permettre l'accès à une prise en soin globale des usagers de substances psychoactives. L'abstinence ne doit pas être une condition requise pour pouvoir bénéficier de soins à l'hôpital. La reconnaissance de la RdRD et son extension aux substances licites par la loi suppose que le dispositif de soin intègre sa logique et ses missions dans l'accompagnement des patients, et travaille davantage en partenariat avec les structures du secteur médico-social (*CAARUD, CSAPA, Centres d'hébergement, etc.*), afin de garantir aux usagers une cohérence dans leur parcours de soin.

« des résistances à adopter la posture de la RdRD... »

Les échanges menés par notre équipe de liaison avec les divers professionnels de l'hôpital ont mis en évidence des résistances à adopter la posture de la RdRD, explicitées par la méconnaissance des problématiques rencontrées par les usagers, de l'éthique qui soutient la philosophie de la RdRD, et l'interdiction de consommer des substances au sein de l'hôpital. Ainsi, l'intégration de la RdRD dans le dispositif de soin ne peut se faire sans envisager au préalable une formation élargie puis un accompagnement spécifique des soignants, ainsi que l'adaptation globale de l'institution, afin de fournir à tous un cadre d'intervention homogène et sécurisant.

Enfin, dans l'histoire de la RdRD, nous rappellerons que ce sont ses acteurs qui ont contribué à l'évolution du cadre législatif. Partant de ce fait, pouvons-nous espérer qu'un jour, l'hôpital soit considéré comme un espace où l'usage légal de substances psychoactives y est accepté ?

BIBLIOGRAPHIE

1. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé ; JORF n°0022 du 27 janvier 2016.
2. ANESM. Recommandations de bonnes pratiques professionnelles. La réduction des risques et des dommages dans les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues (CAARUD). [Internet]. 2017 [cité 30 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
3. Circulaire N°DGS/MC2/2008/79 du 28 février 2008 relative à la mise en place des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie et à la mise en place des schémas régionaux médico-sociaux d'addictologie.
4. Fédération Addiction. L'accompagnement des consommations : constats, enjeux, perspectives. Actes du cycle de séminaires. [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr>
5. Grewal HK, Ti L, Hayashi K, Dobrer S, Wood E, Kerr T. Illicit drug use in acute care settings. *Drug and Alcohol Review*. 34(5):499-502.
6. Pauly B, McCall J, Browne A, Parker J, Mollison A. Toward Cultural Safety: Nurse and Patient Perceptions of Illicit Substance Use in a Hospitalized Setting. *ANS Advances in nursing science*. 1 avr 2015;38:121-35.
7. Jeremiah J, O'Sullivan P, Stein MD. Who leaves against medical advice? *J Gen Intern Med*. 1 juill 1995;10(7):403-5.
8. Rachlis BS, Kerr T, Montaner JS, Wood E. Harm reduction in hospitals: is it time? *Harm Reduction Journal*. 29 juill 2009;6:19.
9. Menecier P, Rotheval L, Lefranc D. L'alcoologie de liaison. *Alcoologie et Addictologie*. 2017;39(S2):208S-216S.
10. Wagner V, Acier D. Etude des départs prématurés de patients admis en addictologie. *Alcoologie et Addictologie*. 2017;39(S2):184S-193S.
11. McNeil R, Kerr T, Pauly B, Wood E, Small W. Advancing patient-centered care for structurally vulnerable drug-using populations : a qualitative study of the perspectives of people who use drugs regarding the potential integration of harm reduction interventions into hospital. *Addiction*. avr 2016;111(4):685-94.
12. McNeil R, Small W, Wood E, Kerr T. Hospitals as a 'risk environment': An ethno-epidemiological study of voluntary and involuntary discharge from hospital against medical advice among people who inject drugs. *Social Science & Medicine*. mars 2014;105:59-66.
13. Meille V. Faut-il distinguer des lieux et des acteurs en fonction des modalités d'action (qui fait quoi en matière de RdRD) ? Comment faire de la réduction des risques dans les lieux de traitement ? En centres résidentiels de soins ? En hébergement social ? En prison ? Les centres de soins sanitaires. *Alcoologie et Addictologie*. 39(S2):244S-252S.
14. Corcos M. Contrat de soin : marché de dupes ou de partenaires? *Adolescence*. 2002;20:555-70.
15. Beck F. Vingt ans d'évolutions de l'usage de drogues en France, héritages et nouvelles transformations | Vih.org [Internet]. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: <http://vih.org>
16. Delile JM. En quoi les pratiques de RdRD peuvent-elles s'intégrer dans les stratégies de prévention et de soin et les améliorer, dans tous les secteurs des addictions ? Quelle place des usagers dans ces modalités d'action ? *Alcoologie et Addictologie*. 39(S2):224S-243S.
17. Berg CVD, Smit C, Brussel GV, Coutinho R, Prins M. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users. *Addiction*. 102(9):1454-62.
18. Décret n° 2005-347 du 14 avril 2005 approuvant le référentiel national des actions de réduction des risques en direction des usagers de drogue et complétant le code de la santé publique. JORF n°88 du 15 avril 2005;
19. Fédération Addiction. Accompagner les consommations [Internet]. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr>
20. Pont M-P. Les enjeux éthiques des programmes de prescription médicalisée d'héroïne. T. Thèse de doctorat : Université de Genève; 2008.
21. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Substances psychoactives, usagers et marchés : les tendances récentes (2016-2017) [Internet]. 2017 [cité 27 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr>
22. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Chemsex, slam. Renouvellement des usages de drogues en contextes sexuels parmi les HSH. Théma TREND. [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr>
23. Circulaire DHOS/O 2-DGS/SD 6 B n° 2000-460 du 8 septembre 2000 relative à l'organisation des soins hospitaliers pour les personnes ayant des conduites addictives.
24. L'Académie de Médecine et les traitements de substitution : la sombre impasse de l'obscurantisme... [Internet]. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr/>
25. Prescription de Skénan en Ile-de-France : retours sur le séminaire [Internet]. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr/>
26. Tonnelier S, Lemaire C, Bodenez P. Les hospitalisations programmées pour des patients alcoolo-dépendants : une façon de redonner un mouvement au temps ? *Psychotropes*. 1 janv 2011;17:75.
27. Fieulaine M. Risques alcool : changer de paradigme pour accompagner les personnes dans leurs usages. *Alcoologie et Addictologie*. 2017;39(S2):291S-299S.
28. Borgne A. Comment intégrer, dans les pratiques, l'accompagnement et les outils de la consommation à moindre risque ? Le cas du tabagisme. *Alcoologie et Addictologie*. 2017;39(S2):300S-307S.
29. Recommandations du RESPADD concernant l'utilisation de la vape dans les établissements de santé. [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.respadd.org/>
30. Rolland B, al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *Revue de Médecine Interne*. 2017;

Aux États-Unis, l'arrivée de formes non détournables d'oxycodone (*abuse-deterrent*), responsable d'une augmentation brutale des décès par overdoses

Dr Stéphane ROBINET, Starsbourg, Mustapha BENSLIMANE, Paris

L'Oxycontin® est particulièrement populaire aux États-Unis depuis maintenant plusieurs années, entre autre pour son utilisation à des fins récréatives. Tout a été dit sur le sujet : de la responsabilité de la firme Purdue (*Mundipharma*) et son marketing agressif, en passant par l'immobilisme de la FDA et des Sociétés Savantes (*il a fallu le décès de stars très populaires pour que la prise de conscience surgisse assez tardivement*), en passant par les discours de leaders d'opinion chargés par les firmes de propager la bonne parole visant à banaliser la prescription des antalgiques opioïdes. Résultat des courses : la boîte à pharmacie de quasiment tous les américains contient (*contenait*) de l'Oxycontin® ou un autre opioïde antalgiques comme le Vicodin® (*l'antalgique du Dr House*), comme il y a du paracétamol dans les nôtres.

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

En 2010, une nouvelle forme d'oxycodone, dite « abuse-deterrent » car plus difficile à détourner (*difficile à réduire en poudre, donc à sniffer ou injecter*), a été mise sur le marché par la firme pour remplacer la forme existante d'Oxycontin® que la firme commercialisait jusqu'alors. Notons au passage que ces formes abuse-deterrent permettent aussi de prolonger la mainmise sur le marché, notamment à l'occasion de l'arrivée de génériques. C'est une pratique habituelle de Big Pharma, on appelle cela le « life-cycle management ». Très tôt et de manière intuitive, nous avions mis en garde contre cette tentation.

https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/e-dito_4.pdf

Mais, à cette époque, nous étions pratiquement les seuls à consacrer des articles sur le sujet. Ce n'est plus le cas désormais.

Aux États-Unis et en Australie, l'objectif annoncé de cette galénique était de diminuer le mésusage, le détournement et le nombre d'overdoses. Récemment, plusieurs auteurs se sont interrogés sur son impact réel sur la consommation d'opioïdes et ses bénéfices à l'échelle de la population.

L'étude australienne...

Publiée en 2018 dans la prestigieuse revue « *LANCET Psychiatry* », l'étude NOMAD (*National Opioid Medications Abuse Deterrence*) a été menée par une équipe australienne dans le but d'examiner l'impact de la nouvelle formulation d'oxycodone sur la consommation d'opioïdes ou les dommages tels que les overdoses.

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

[https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(18\)30003-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(18)30003-8/fulltext)

Les résultats provenant de bases de données sanitaires de plusieurs états d'Australie ont été collectées, avant et après l'arrivée de la forme « abuse-deterrent ».

Dans cette étude financée par la firme (*Mundipharma Australia*), les résultats ont suggéré un intérêt des formes abuse-deterrent dans la réduction du mésusage. Cependant, il n'a été montré aucun impact sur l'utilisation massive d'oxycodone en Australie qui s'est poursuivie après l'introduction de la nouvelle forme. Benjamin Rolland avait commenté les résultats de cette étude pour un numéro du Flyer de mai 2018.

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

L'étude américaine...

Une autre étude réalisée par des économistes américains s'est intéressée, comme dans l'étude NOMAD, au marché des opioïdes analgésiques, tout en élargissant le champ de la réflexion au marché des drogues illicites. <https://www3.nd.edu/~elieber/research/ELP.pdf>

Cette étude a été largement commenté lors de sa publication, comme nous le faisons aujourd'hui.

How the Reformulation of OxyContin Ignited the Heroin Epidemic

Leur article, publié en 2018 dans « *Review of Economics and Statistics* » a eu pour objectif de mieux comprendre l'effet des nouvelles formes d'oxycodone dans le contexte de la crise actuelle aux Etats-Unis : celui de l'augmentation exponentielle des cas d'addiction et de décès par overdose liés aux opioïdes.

Selon leurs analyses, la majorité des études montrant un impact positif des formes « abuse deterrent » sur l'abus d'opioïdes ont généralement considéré les mêmes critères : prescriptions d'Oxycontin®, décès par opioïdes, mortalité rapportée à la firme, appels aux centres antipoison et entrées en soins dans des programmes de soin.

Mais à partir de 2010, chez une partie des usagers d'Oxycontin®, il a été mis en évidence un phénomène de report des consommations vers l'héroïne. Ces travaux menés par des économistes et publiés en 2018 se sont interrogés sur le lien entre arrivée des galéniques dissuasives et augmentation des overdoses aux opioïdes.

Les différentes analyses réalisées par l'intermédiaires de modèles mathématiques ont porté sur :

Le prix et la pureté de l'héroïne et le lien avec l'augmentation des consommations. Si le prix n'a pas été le facteur initial catalysant le passage vers l'héroïne, son coût a diminué régulièrement les années suivantes. L'héroïne présente également l'avantage de pouvoir être sniffée, fumée, injectée ou inhalée.

Les changements majeurs sur le marché des opioïdes licites ou illicites semblent se cantonner, d'une part à l'oxycodone (*sans report vers le fentanyl, la morphine ou la codéine*) et sur l'héroïne d'autre part, dont le marché s'est profondément modifié au moment de l'arrivée de la nouvelle galénique (*entre août et septembre 2010*).

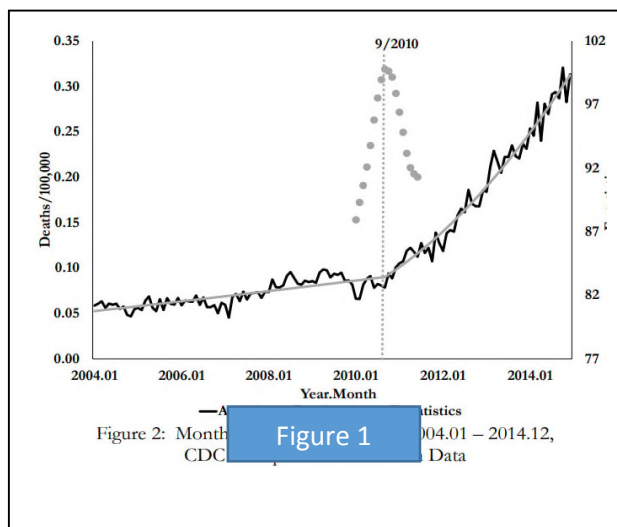
Les taux de mortalité avant 2010 étaient comparables entre tous les états américains. A l'arrivée de la reformulation d'oxycodone, il a été constaté un taux de mortalité par héroïne d'autant plus élevé que la consommation initiale d'oxycodone était importante.

D'autres causes ont également été avancées comme pouvant expliquer la hausse des consommations d'héroïne et notamment les programmes de surveillance des prescriptions ainsi que l'introduction du fentanyl dans les produits de coupe de l'héroïne.

En conclusion, les résultats de cette dernière étude suggèrent que, non seulement les nouvelles formes d'Oxycontin® n'avaient pas eu d'impact sur les niveaux de consommation d'oxycodone, mais que leur introduction aurait directement entraîné un report des usagers vers l'héroïne.

C'est ce transfert de l'oxycodone vers l'héroïne, parfois coupée avec des fentanylloïdes, qui est jugé responsable de la brutale augmentation des overdoses aux Etats-Unis (*qui perdure*), alors même que la consommation des opioïdes analgésiques continue de décroître [figure 1].

Ces données remettent directement en question la pertinence de proposer des formes non détournables pour des médicaments qui font l'objet d'abus ou détournés de leur voie d'administration. Les auteurs ont par ailleurs conclu que la mise à disposition de formes « abuse deterrent » ne semble pas être une politique efficace pour réduire l'abus de drogues et les décès par overdoses lorsque dans le même temps, il existe des substances proches pouvant servir d'alternative.



Le catastrophisme pourrait être un facteur de risque de mésusage des opioïdes analgésiques

Le comité de rédaction

Selon une étude récente publiée dans le Journal of the American Board of Family Medicine, l'item « *Quand j'ai de la douleur, c'est terrible et je pense que ça ne s'améliorera jamais* » permettrait en cas de douleur chronique d'identifier les patients les plus à risque de mésusage de leur traitement opioïde.

Quels sont les éléments qui définissent le catastrophisme?

Le catastrophisme est un comportement qui se rencontre fréquemment en douleur chronique. Il se définit par des patients qui se focalisent sur les aspects aversifs et négatifs de leur expérience douloureuse. De ce fait, la pensée catastrophique va affecter la façon dont les individus expérimentent la douleur entraînant de nombreux désagréments : accroissement de la douleur, de la détresse émotionnelle ou encore des prises médicamenteuses.

Le catastrophisme peut donc être décrit comme une attitude exagérément négative, qui se construit lors de l'expérience douloureuse, ou en appréhension d'une douleur future.

Face aux effets destructeurs du catastrophisme, plusieurs équipes ont travaillé sur l'élaboration d'outils pouvant mesurer ce phénomène. L'objectif étant de pouvoir les utiliser en pratique clinique.

Le Pain Catastrophisme Scale (PCS) et ses évolutions : des outils pour évaluer le catastrophisme.

L'outil de mesure du catastrophisme actuellement considéré comme étant le « gold standard » est le 'Pain Catastrophisme Scale' (PCS) [1]. Il est composé de 13 items portant sur les traits de personnalités présents chez les personnes qui catastrophisent :

- **La rumination** à propos de leurs douleurs, (« *je ne fais que penser à quel point ça fait mal* »),
- **L'amplification** (« *je me demande si quelque chose de grave va se produire* »)
- **Le sentiment d'impuissance** à gérer la douleur (« *il n'y a rien que je puisse faire pour réduire l'intensité de la douleur* ») [1, 2].

La particularité du PCS est que la personne n'a pas besoin de ressentir de la douleur au moment d'y répondre.



Le questionnaire PCS-CF est présenté dans une page blanche encadrée de jaune. En haut à gauche, il y a un grand Psi (Ψ). En haut à droite, il est écrit "Droits Réservés © 1995 Michael J.L. Sullivan". Le titre "PCS-CF" est écrit en gros caractères gras. En dessous, il y a des champs pour "Nom:", "Age:", "Sexe:" et "Date:". Le texte principal du questionnaire explique que l'utilisateur aura à subir des expériences douloureuses et qu'il doit indiquer à quel point il a ces pensées et émotions. Une légende indique les échelles de réponse de 0 à 4. Les 13 items sont listés avec des cases à cocher. En bas, il y a un champ pour le score total.

0 – pas du tout 1 – quelque peu 2 – de façon modéré 3 – beaucoup 4 – tout le temps

Quand j'ai de la douleur ...

- j'ai peur qu'il n'y aura pas de fin à la douleur.
- je sens que je ne peux pas continuer.
- c'est terrible et je pense que ça ne s'améliorera jamais.
- c'est affreux et je sens que c'est plus fort que moi.
- je sens que je ne peux plus supporter la douleur.
- j'ai peur que la douleur s'empire.
- je ne fais que penser à d'autres expériences douloureuses.
- avec inquiétude, je souhaite que la douleur disparaisse.
- je ne peux m'empêcher d'y penser.
- je ne fais que penser à quel point ça fait mal.
- je ne fais que penser à quel point je veux que la douleur disparaisse.
- il n'y a rien que je puisse faire pour réduire l'intensité de la douleur.
- je me demande si quelque chose de grave va se produire.

...Total

Cependant, ce score, en raison de ses questions trop nombreuses est parfois jugé trop lourd pour une utilisation en pratique courante.

Deux autres versions du PCS, simplifiées en 3 ou 5 items ont également été développés, focalisant plus particulièrement sur la rumination. Elles avaient toutefois pour inconvénients d'occulter une partie des éléments liés au catastrophisme.

De même, certains items portaient sur deux aspects différents, qu'il aurait été préférable de dissocier.

Par exemple : « *c'est terrible et je pense que ça n'ira jamais mieux* » donnerait en réalité « *c'est terrible* » (intensité de la douleur) et « *ça n'ira jamais mieux* » (pessimisme).

Plus récemment, l'équipe américaine du Dr Van Dyke (Université d'Alabama) a pu développer un nouvel outil appelé CCM-SF (Formulaire abrégé de mesure du composant catastrophisme), plus complet et dissociant les différentes questions.

Ainsi, le catastrophisme, un symptôme potentiellement dévastateur chez les patients souffrant de douleurs chroniques, fait l'objet de nombreuses recherches. Et selon les résultats de l'une d'entre elle, il pourrait aussi jouer un rôle dans le risque de mésusage des opioïdes.

Une étude publiée en 2017 dans le Journal of the American Board of Family Medicine a cherché à répondre à cette interrogation [3].

BRIEF REPORT

Predicting Risk for Opioid Misuse in Chronic Pain with a Single-Item Measure of Catastrophic Thinking

Julie Lutz, MS, Richard Gross, PhD, Dustin Long, PhD, and Stephanie Cox, PhD

En introduction de leur article, les auteurs rappellent qu'aux Etats-Unis, les patients douloureux chroniques sont souvent traités avec des opioïdes en première intention. Mais ces médicaments présentent un potentiel de mésusage, et la mise à disposition d'outil d'évaluation rapide de ce risque pourrait être particulièrement utile.

Le catastrophisme a été identifié comme un facteur potentiellement pertinent et sur lequel il serait possible d'agir : il impacte le devenir des douleurs chroniques et est prédictif du risque de mésusage.

L'objectif de l'étude, réalisée auprès de 119 patients douloureux chroniques, était d'évaluer le lien entre catastrophisme et risque de mésusage. Chaque patient complétait différents questionnaires :

- La question sur le catastrophisme issue du CSQ (Coping Strategy Questionnaire) « *Quand j'ai de la douleur, c'est terrible et je pense que ça ne s'améliorera jamais* » ;
- Le PCS en 13 questions ;
- Le SOAPP-R, outil en 24 questions permettant de mesurer le risque d'abus aux opioïdes.

Les résultats ont permis de montrer que l'item unique du CSQ, bien que légèrement moins précise que le PCS, présentait une bonne capacité à distinguer les patients à risque élevé de mésusage par rapport aux patients à risque faible.

La question « *Quand j'ai de la douleur, c'est terrible et je pense que ça ne s'améliorera jamais* » pourrait donc s'avérer utile pour prédire le risque de mésusage des opioïdes dans la douleur chronique. Son intérêt est de permettre aux médecins généralistes d'obtenir rapidement des informations sur le catastrophisme, un facteur de risque potentiellement modifiable. Cette étude est une première étape dans la confirmation que la mesure d'un seul item du catastrophisme permet d'identifier rapidement les patients à risque de mésusage d'opioïdes et de limiter ainsi ce risque.

Pour conclure, la mesure de l'item catastrophisme est un atout pour l'analyse rapide du risque de mésusage des opioïdes dans des contextes de temps limités tels que la médecine de ville.

1. L'échelle des pensées catastrophiques. Sullivan et al. Université de Montréal. 1995, 2001, 2004.
2. The pain catastrophizing scale : développement and validation. Sullivan, M.J.L., Bishop, S.R., Pivik, J ; (1995)
3. Predicting Risk for Opioid Misuse in Chronic Pain with a Single-item Measure of Catastrophic Thinking. Julie Lutz et al. J Am Board Fam Med. 2017;30(6):828-831.

Analyse bibliographique :

La morphine à faible dose est plus efficace que le tramadol dans la prise en charge au long cours des douleurs cancéreuses modérées

Le comité de rédaction

Chez les personnes atteintes de cancer, la douleur constitue une problématique majeure, impactant aussi bien la qualité de vie que les activités journalières. Si historiquement les stratégies de prise en charge de la douleur se sont structurées autour des 3 paliers de l'OMS, les recommandations internationales les plus récentes évoquent, pour les douleurs modérées, la possibilité d'utiliser de faibles doses de morphine en lieu et place du tramadol ou de la codéine (1).

Mais jusqu'à aujourd'hui, les études permettant de conclure à une meilleure efficacité ou une meilleure tolérance de la morphine à faible dose au long cours manquaient.

Un article publié en mai 2018 dans la revue « *Supportive Care in Cancer* » s'est penché sur cette question au travers d'une étude rétrospective menée sur 27 semaines auprès de 353 patients, comparant :

- 132 patients sous faibles doses de morphine avec une posologie initiale de 30 mg/j ;
- 221 patients sous tramadol avec une posologie initiale de 200 à 400 mg/j.

Supportive Care in Cancer (2018) 26:4115–4120

Long-term low-dose morphine for patients with moderate cancer pain is predominant factor effecting clinically meaningful pain reduction

Ru-jun Zheng¹ · Yan Fu² · Jiang Zhu² · Jiu-ping Xu³ · Qiu-fen Xiang² · Lin Chen⁴ · Hua Zhong² · Jun-ying Li² · Chun-hua Yu²

L'instauration du traitement était suivie d'une phase de titration jusqu'à obtention d'un soulagement de la douleur satisfaisant et cliniquement significatif, correspondant à une baisse de l'intensité de la douleur $\geq 30\%$. Les patients sous morphine faible dose ont atteint une posologie moyenne de 47 mg/j contre 310 mg/j pour ceux sous tramadol.

Durant les 27 semaines de suivi, les auteurs ont mesuré l'impact de différents facteurs (*dont l'âge, le niveau d'éducation, les modalités de prise en charge etc...*). **Les patients les plus susceptibles d'être soulagés de leur douleur étaient ceux :**

- recevant de la morphine à faible dose *versus* ceux recevant du tramadol,
- en situation palliative *versus* ceux suivis en phase de thérapie antitumorale,
- présentant des douleurs nociceptives *versus* ceux ayant des douleurs neuropathiques,
- habitant près de l'hôpital.

Table 2 Cox regression model for factors associated with CMPR

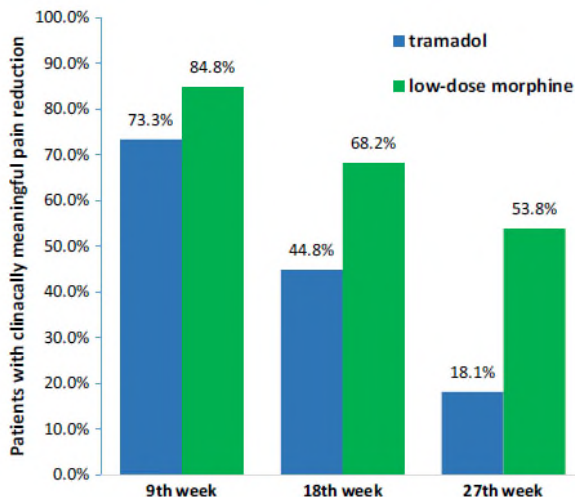
	OR (95% CI)	P
Age	1.021 (0.882, 1.181)	0.784
Gender	0.795 (0.605, 1.045)	0.101
Distance to hospital	1.345 (1.238, 1.584)	<0.001
Health insurance	0.773 (0.528, 1.131)	0.185
Education	1.169 (0.858, 1.593)	0.322
Primary tumor site	0.993 (0.862, 1.144)	0.924
Metastases	0.914 (0.690, 1.211)	0.530
Cancer therapy	0.749 (0.679, 0.826)	<0.001
Number of pain sites	0.984 (0.908, 1.068)	0.705
Type of pain	1.554 (1.395, 1.873)	<0.001
Analgesic strategy	0.380 (0.276, 0.524)	<0.001
Adverse effects	1.182 (0.735, 1.389)	0.171
Performance status score	0.906 (0.789, 1.040)	0.159

Les auteurs ont également évalué la proportion de patients présentant un soulagement significatif de leurs douleurs à 9, 18 et 27 semaines, selon s'ils recevaient un traitement par morphine faible dose ou tramadol.

Quelle que soit la période, la proportion de patients soulagés de leurs douleurs était significativement plus élevée avec la morphine.

Comparativement au tramadol, les changements de traitement ont aussi été moins fréquents chez les patients sous faibles doses de morphine : ils ne concernaient que 46.2% contre 81.9% des patients sous tramadol.

Sur le plan des effets indésirables, l'incidence était la même entre les 2 groupes de patients, excepté pour la constipation, plus fréquente sous tramadol (46.2% contre 34.1% des patients sous morphine à faible dose).



Des résultats similaires avaient déjà été publiés en 2016 par l'équipe de Bandieri (2).

Randomized Trial of Low-dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain

Elena Bandieri; Marilena Romero; Carla Ida Ripamonti; Fabrizio Artioli; Daniela Sichetti; Caterina Fanizza; Daniele Santini; Luigi Cavanna; Barbara Melotti; Pier Franco Conte; Fausto Roila; Stefano Cascinu; Eduardo Bruera; Gianni Tognoni; Mario Luppi | J Clin Oncol. 2016;34(5):436-442.



Sur les 240 patients inclus dans cette étude multicentrique, ceux ayant reçu un traitement par morphine à faible posologie ont présenté un soulagement de la douleur plus soutenu, plus précoce (*dès les 7 premiers jours de l'étude*) en comparaison à ceux traités par codéine ou tramadol.

De la même manière, le soulagement de la douleur était obtenu sans pour autant engendrer davantage d'effets indésirables. Cependant, ces patients n'ont été suivis que sur une période de 28 jours.

La nouvelle étude publiée en 2018 semble confirmer qu'en cas de douleurs cancéreuses modérées, l'utilisation de morphine à faible posologie serait préférable à celle des opioïdes faibles, notamment par rapport au tramadol.

Et pour la première fois, cette étude met également en exergue que les bénéfices de cette stratégie antalgique sont observables sur plusieurs semaines.

Bibliographie :

- (1) Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al, European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), European Association for Palliative Care (EAPC) (2012) Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 13:e58–e68
- (2) Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, Artioli F, Sichetti D, Fanizza C, Santini D, Cavanna L, Melotti B, Conte PF, Roila F, Cascinu S, Bruera E, Tognoni G, Luppi M, the Early Strong Opioid Treatment Study Investigators (2016). Randomized trial of low-dose morphine compared with weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol* 34(5):436–442

Pour éviter la crise (des opioïdes), stop aux bonus !

Mustapha Benslimane, Paris ; Dr Stéphane Robinet, Strasbourg ; Pr Christophe Lançon, Marseille ;
Pr Olivier Cottencin, Lille ; Dr Richard Lopez, St-Denis; Dr Eric Doudet, Tours

Depuis un peu plus d'un an, Il ne se passe pas un jour sans que la crise nord-américaine des opioïdes et ses plus de 50 000 morts annuels ne soit à l'origine d'un article dans la presse, d'une émission de télé, de l'interview d'un expert de l'addiction ou encore d'un post sur les réseaux sociaux.

Nous avons participé à cette médiatisation, parmi les premiers, dès 2015, en prenant soin de préciser, à chaque fois que cela était possible, que les situations française et nord-américaine n'avaient rien en commun. C'est le moins que l'on puisse dire.

Mais, en France, on aime se faire peur et comme le buzz se fait rarement avec des messages rassurants mais plus volontiers avec des messages alarmistes, nous avons assisté ces derniers mois à de véritables cris d'alerte et exercices de transposition très approximative de la crise américaine (« the opioid crisis ») sur notre territoire.

S'il y a une crise des opioïdes en France, il s'agit surtout d'une crise des opioïdes faibles. **17% de la population française a bénéficié en 2017 d'au moins une prescription de tramadol, de codéine ou d'opium**, souvent en association avec du paracétamol (5). L'enquête DTA (Décès Toxique par Antalgique) nous rappelle chaque année que l'antalgique le plus meurtrier n'est pas la morphine, l'oxycodone ou le fentanyl, mais bien le tramadol. Près de 2/3 des décès par antalgique sont imputables au tramadol et à la codéine (1).

Dans un article à paraître dans le prochain Flyer et la revue Douleurs, il est question du recours à ces opioïdes faibles, parfois particulièrement rapide, en partie lié à une sous-utilisation des médicaments antalgiques non opioïdes. Plutôt que d'alerter les professionnels et les patients sur les dangers du paracétamol ou de l'ibuprofène, il serait souhaitable d'en promouvoir un bon usage auprès des patients (*et des médecins*), à des posologies efficaces et sûres, comme l'a fait récemment le Pr Nicolas Authier (2) qui dirige l'OFMA - Observatoire Français des Médicaments Antalgiques – créé en 2017.

C'est probablement **un des moyens les plus efficaces d'éviter ou de différer la prescription d'opioïdes faibles**, par exemple après 2 jours de paracétamol à 500 mg matin et soir, comme on le lit parfois sur les blogs, témoignages de patients algiques devenus accros à des fortes doses d'opioïdes sans avoir eu le temps d'exploiter le potentiel antalgique de médicaments non opioïdes, ceux qu'on appelle communément les 'paliers 1'. Il faut promouvoir également des moyens non pharmacologiques, comme l'exercice physique, plus efficace dans les lombalgies chroniques que les différentes stratégies pharmacologiques.

La "morphinophobie" sert elle-aussi à l'utilisation large des opioïdes faibles, réputés moins dangereux (*ce qui n'est pas le cas évidemment*) (3) et idéalement placés entre les non opioïdes et les forts.

Au-delà de ces constats, y a-t-il d'autres raisons ? Pourquoi consomme-t-on tant d'opioïdes faibles en France ?

Nous voyons d'autres éléments, dans le champ pharmaco-économique, qu'il serait bon d'analyser avant de penser à des mesures contre-productives.

Le succès de Di-Antalvic® et des autres opioïdes faibles

Médicament star de la fin du 20^{ème} siècle et retiré du marché en 2010, il faut se souvenir que son succès est aussi lié à une promotion très active de la puissante firme Sanofi et de ses centaines de délégués médicaux dont la mission consistait à 'promouvoir' cette stratégie thérapeutique, présentée comme plus efficace que les antalgiques non opioïdes et, bien sûr, sans risque !

Le retrait de Di-Antalvic® a eu aussi pour conséquence une ruée vers ce nouvel eldorado qu'était ce marché des opioïdes faibles de plusieurs centaines de millions d'euros, particulièrement attractif, soudainement plus accessible. La promotion de différentes formes de tramadol, seules ou en associations, qui avait commencé avant ce retrait, faisait rage et, là-aussi, des centaines de délégués

médicaux, peu avertis des risques addictifs, incitaient à l'usage de cette molécule, particulièrement efficace et bien tolérée, message habituel des génies du marketing.

En parallèle, de grosses firmes mobilisaient leurs troupes, comme BMS-Upsa et Sanofi, pour la prescription des codéinés, Codoliprane® et Efferalgan Codéiné® notamment, pendant que d'autres vendaient directement aux pharmaciens des stocks de médicaments codéinés dispensés de prescription.

Dernier en date, Izalgi®, nouveau best-seller du marché, en progression constante, qui surfe sur la vague de méfiance vis-à-vis de la codéine et du tramadol avec là-aussi des bataillons de délégués médicaux, chargés de conquérir le marché des antalgiques avec d'autant plus de vigueur que, génériques obligeant, la promotion en faveur des médicaments princeps (*Topalgic®*, *par exemple*) a quasiment disparu. Le côté 'opium', extrait naturel du pavot, permettant également de surfer sur une vague verte et moins chimique, faussement rassurante.

Du côté des opioïdes forts...

Si le marché des opioïdes forts n'atteint pas les sommets de celui des opioïdes faibles, il a fait l'objet d'une croissance régulière ces dernières années. En 2017, c'est près d'1% de la population qui a eu au moins une prescription dans l'année.

Est-ce trop ? Ou pas assez ? S'agit-il d'une amélioration de la prise en charge de la douleur comme le rappelle régulièrement les Autorités de Santé ou un signal inquiétant pour l'avenir ?

Dans tous les cas, avec ce 1%, on est bien loin des niveaux d'exposition de la population américaine ou australienne, qui sont bien plus friandes en opioïdes forts que nous autres, français mais aussi espagnols, allemands ou néerlandais par exemple. Les raisons de cette surexposition et ses conséquences ont déjà fait l'objet de nombreux décryptages (4).

Mais, si on y regarde de plus près, **l'évolution de marché des opioïdes forts est surtout la conséquence de la progression des fentanyl, notamment les transmuqueux et, à moindre échelle, de l'oxycodone (5)**. Les patchs de fentanyl et les morphines à libération immédiate et prolongée, pierres angulaires des traitements morphiniques, ont progressé certes, mais plutôt à un train de sénateur.

La bataille commerciale menée par les différentes firmes pharmaceutiques lorgnant sur le marché des « Accès Dououreux Paroxystiques » a produit son lot de prescriptions hors-AMM, car autant de médicaments pour au final si peu de patients, il fallait bien trouver des débouchés pour ces blockbusters. Si les fentanyl transmuqueux étaient uniquement remboursés pour les indications de leurs AMM, les ventes s'effondreraient très rapidement, de près de moitié très sûrement.

Côté oxycodone, la multinationale Mundipharma et, en premier lieu, ses filiales américaines (Purdue) et européennes ont investi le marché des opioïdes forts puis, en second lieu, à l'échelle de la planète, visant à déloger la morphine de sa position de traitement de référence en matière d'opioïde fort. Cela était d'autant plus facile à entreprendre qu'elle se trouvait face à des petites entreprises nationales avec des enjeux uniquement locaux, voire à aucun concurrent pour cause de marchés envahis par des génériques ou des spécialités plutôt anciennes peu défendues (6). Après les États-Unis et l'Europe, c'est désormais en Amérique latine, au Moyen-Orient et en Asie que se déploient les efforts de la firme. En France, l'oxycodone a pris une place non négligeable en s'appuyant sur un marketing 'efficace' et procédant par allégations non validées scientifiquement laissant penser que l'oxycodone était une molécule nouvelle – commercialisée depuis 1916 ! – plus efficace et mieux tolérée que d'autres opioïdes forts. La construction d'une stratégie marketing parfaitement ciselée, le relais par des experts de la douleur, à l'image de ce qui s'est déroulé aux États-Unis, et une force de vente hyper-motivée ont contribué à l'installation de l'oxycodone sur le podium des opioïdes forts les plus prescrits. Cette stratégie a été parfaitement décrite dans un article récent (7).

L'élément constant dans toutes ces histoires de médicament, c'est bien sûr la place des délégués médicaux, embauchés pour promouvoir ces médicaments avec, à l'appui, les fameux bonus pour les motiver à atteindre leurs objectifs de vente.

Il ne s'agit pas ici de remettre en cause tout un système économique basé sur la performance commerciale et le libéralisme économique (quoique !), mais simplement de pointer un des facteurs sur

lesquels il est facile d'agir et qui a une part de responsabilité non négligeable dans la diffusion des médicaments antalgiques.

Les opioïdes forts et faibles sont particulièrement concernés par ce 'système' car leurs indications, même si elles font l'objet de recommandations par les Sociétés Savantes, sont larges et parfois floues. Par ailleurs, ils s'adressent à des patients avec des douleurs dont la mesure reste subjective. Enfin, les mentions des AMM indiquent les médicaments selon l'intensité de la douleur et permettent alors des prescriptions à la limite, voire carrément hors-AMM.

Beaucoup de patients ont des douleurs ne répondant pas tout de suite aux antalgiques non opioïdes prescrits à des posologies non optimales, et font part à leurs médecins de douleurs modérées à intenses, pour lesquels tous attendent un soulagement rapide. Nous voyons dans nos consultations 'douleur' ou 'addiction', ou dans nos pharmacies, des patients devenus accros principalement à du tramadol, de la codéine, ou des fentanyl transmuqueux avec pour origine de leurs douleurs, une migraine, une lombalgie chronique ou encore une fibromyalgie. Si le soulagement a pu être réel dans les premiers temps, la dépendance puis l'addiction se sont installées par la suite. En tout état de cause, l'indication et la prescription n'étaient pas fondées et hors-AMM.

« Au-delà du marketing flirtant souvent avec les recommandations et les mentions légales, le travail de conviction de délégués médicaux primés sur les résultats de l'entreprise et la performance des médicaments qu'ils promeuvent peut avoir un impact direct sur la sur-prescription de médicaments, rappelons-le potentiellement mortels en cas de mésusage. »

Indubitablement, **le marketing outrancier de médicaments antalgiques opioïdes conjugué à des bonus accordés aux délégués médicaux, bonus eux-mêmes liés aux performances commerciales, ont joué un rôle important dans la crise nord-américaine des opioïdes (8, 9, 10)**. Si on ne veut pas répéter les erreurs connues du passé, il est urgent d'intervenir sur un système dont on perçoit le danger.

Nous pensons que pour des médicaments à risque de mésusage, de détournement, d'abus, d'addiction et de prescription hors-AMM, une rémunération des délégués médicaux, indexée d'une manière ou d'une autre sur les ventes de médicaments devrait être prohibée.

Cela pourrait concerner les antalgiques opioïdes forts et faibles, les médicaments de substitution opiacée, voire les benzodiazépines. Cela ne concerne que quelques firmes qui pourraient signer avec une Autorité de Santé, l'ANSM, la MILDECA, voire le Ministère de la Santé, **une charte interdisant pour ses délégués médicaux toute forme de rémunération commerciale** et privilégiant la formation au bon usage, l'incitation à la non-prescription hors-AMM ou à son encadrement strict, la diffusion des documents officiels (*avis HAS, recommandations...*) ou encore la mise à disposition d'outils visant à évaluer le risques d'abus, de mésusage ou d'addiction.

Les solutions pour éviter que ne s'installe en France une crise à l'américaine sont nombreuses. Elle passe bien sûr par une formation des médecins et une sensibilisation des patients. Mais on ne peut pas se permettre de faire l'impasse sur des solutions qui impliquent directement un des acteurs clés, à savoir l'industrie pharmaceutique.

Les moyens qu'elle investit dans la promotion des médicaments sont considérables y compris les sommes versées sous forme de bonus à des délégués médicaux pour des médicaments pouvant être prescrits hors-AMM, pouvant faire l'objet de mésusages et potentiellement être mortels dans ces conditions.

Les médicaments concernés par ce propos sont pris en charge par la solidarité nationale. Cela signifie que leurs chiffres d'affaires respectifs sont directement alimentés par les systèmes de Sécurité Sociale. Les bonus indexés sur les ventes de médicament sont donc plus ou moins directement financés par l'état lui-même. En remboursant les médicaments, c'est lui qui verse en quelque sorte des primes aux délégués médicaux.

Récemment la Ministre de la Santé, a su prendre une décision politique claire et rapide en retirant de la vente libre les médicaments à base de codéine. C'était en juillet 2017.

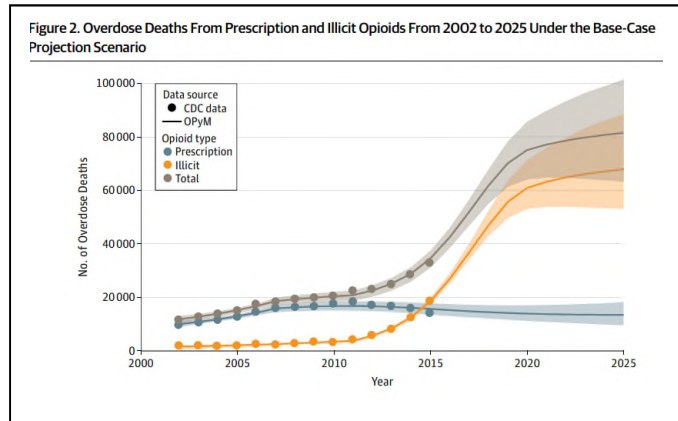
Elle peut agir de façon aussi significative sur une des composantes de l'offre croissante des médicaments opioïdes.

Conclusion

La suppression des bonus aux délégués médicaux ou de toute forme de participation aux résultats commerciaux de leurs actions d'information au bon usage (ça, c'est pour la théorie ; en pratique il s'agit plus souvent d'incitation à la prescription) doit s'ajouter à l'encadrement de la communication des industriels déjà à l'œuvre.

L'accompagnement des professionnels de santé et la sensibilisation des patients mettront du temps avant d'être efficaces. Peut-être est-il bon d'agir tout de suite sur ce qui peut être efficace rapidement et qui n'aura pas de conséquences sur la qualité de la prise en charge de la douleur en France.

Dans un récent article du Jama (11), des chercheurs ont établi que la crise américaine des opioïdes pourrait faire 700 000 morts par overdose aux USA d'ici à 2025. On est loin d'un tel scénario épidémique en France.



Ce n'est probablement pas une raison pour ne pas mettre en œuvre ce que les Autorités de Santé des Etats-Unis auraient dû faire dès la fin des années 90.

Bibliographie

1. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e2c21b8483d38a07bd86771f0c770f4e.pdf
2. <http://www.ofma.fr/wp-content/uploads/2018/11/BUMA-Bon-usage-des-antalgiques-Version-impression-A5.pdf>
3. 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
4. https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Histoire_Opioides_Lebeau.pdf
5. Chenaf et al. Prescription opioid analgesic use in France : Trends and impact on morbidity-mortality. European Journal of Pain 2018. [http://www.ofma.fr/wp-content/uploads/2018/09/Chenaf et al-2018-European Journal of Pain-vf.pdf](http://www.ofma.fr/wp-content/uploads/2018/09/Chenaf_et_al-2018-European_Journal_of_Pain-vf.pdf)
6. <https://www.courrierinternational.com/article/enquete-oxycontin-un-antidouleur-addictif-la-conquete-du-monde>
7. https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Oxycodone_POUYMAYOU.pdf
8. <https://www.nytimes.com/interactive/2018/05/02/magazine/money-issue-insys-opioids-kickbacks.html>
9. <https://theconversation.com/oxycontin-how-purdue-pharma-helped-spark-the-opioid-epidemic-57331>
10. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2720914?fbclid=IwAR1dHndwAOhxSZwa9caSOG-X9EUxBivPXQ5wuQVzTipmolWpgCKR2yOvDSk>
11. https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2723405?guestAccessKey=3b977dd7-7772-4fa8-a629-8ddf73055593&utm_source=silverchair&utm_campaign=jama_network&utm_content=weekly_highlights&cmp=1&utm_medium=email

Médicaments de Substitution Opiacée (MSO) et Interchangeabilité !

Mustapha Benslimane, Paris ; Dr Stéphane Robinet, Strasbourg

L'arrivée sur le marché d'une nouvelle forme de buprénorphine haut dosage orodispersible, Orobupré®, a fait émerger un nouveau concept en matière de médicament de substitution, **celui d'interchangeabilité**. Terme auquel nous n'avions jamais été confrontés auparavant et qui mérite qu'on s'y attarde un peu.

« **Les formes sublinguale et orodispersible ne sont pas interchangeables** ». Cette phrase est en première page du document (*brochure patient*) remis par la firme Ethypharm, à la demande des Autorités de santé. Nous avons cru comprendre que ce même document devait être remis par toute firme commercialisant une forme de buprénorphine haut dosage (BHD).

Cette nouvelle notion de non-interchangeabilité peut paraître floue et les questions que nous ont posées nos lecteurs vont dans ce sens.

Interchangeabilité, de quoi s'agit-il exactement ?

Si on regarde de près les mentions légales et avis de la HAS concernant les formes sublinguale et orodispersible de BHD, on comprend aisément qu'il est possible de passer de Subutex® à Orobupré® et d'Orobupré® à Subutex®.

La non-interchangeabilité entre les 2 formes galéniques est liée à des différences d'absorption de la buprénorphine par les muqueuses buccales, selon que le médicament se dissout en 15 secondes sur la langue ou en 10 minutes sous la langue. L'absorption, ou plus précisément la biodisponibilité, est potentiellement accrue avec la forme orodispersible et il est de ce fait possible que la posologie nécessaire d'Orobupré® soit légèrement plus basse que celle d'une BHD sublinguale. Possible mais pas certain !

C'est en cela que les 2 formes ne sont pas interchangeables mais le changement de traitement n'est pas 'interdit', bien sûr.

Nous avons déjà évoqué cette nouvelle forme de buprénorphine orodispersible dans nos colonnes. S'il ne s'agit pas d'une révolution thérapeutique, elle va nettement dans le sens d'une amélioration du confort de prise.

Au réveil, garder 10 minutes sous la langue un comprimé de BHD, sans pouvoir déglutir, boire un café, manger, peut paraître bien long. Et cela, si l'usager a un comprimé de 8 mg à prendre. S'il en a 2, voire 3, à prendre à la suite (?), c'est un temps consacré à la prise du médicament qui se traduit souvent par une absorption partielle (*le comprimé est avalé avant sa dissolution complète*) et on sait que c'est de **la biodisponibilité perdue**.

Témoignage d'un usager sur le site Psychoactif : Je suis très intéressé par Orobupré®, étant très incommodé par le temps que me prends la prise du Sub en sublingual au taf ou chez moi, où je dois m'isoler pour que personne ne me parle au risque de devoir tout avaler... sans mauvais jeu de mot...

On peut d'ailleurs se demander si les patients qui prennent (*en théorie*) 24 mg par jour, posologie autorisée depuis l'automne 2018, absorbent réellement la dose qui leur est prescrite, tant l'exercice paraît difficile.

Élargissons la réflexion autour de ces notions d'interchangeabilité aux autres MSO !

- **Méthadone, sirop et méthadone, gélule sont strictement interchangeables.** La biodisponibilité des deux formes est identique, assez élevée (*autour de 80%*) et aucune adaptation de posologie n'est nécessaire en cas de passage de l'une à l'autre.
- **Subutex® et génériques de BHD sont strictement interchangeables.** La mise sur le marché de génériques de BHD a été obligatoirement précédée, comme pour tout générique, d'étude de bioéquivalence, sans laquelle le générique ne bénéficie pas de son précieux sésame, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

- **Subutex® et Suboxone® sont en théorie interchangeables.** En réalité, et le constat a été fait à maintes reprises, la posologie de Suboxone® doit parfois être augmentée. Ceci, en raison d'une absorption de la naloxone dans l'organisme qui vient contrarier l'effet agoniste de la buprénorphine sur les récepteurs. La diffusion très limitée de Suboxone® en France et le nombre de patients ayant switché de Subutex® vers l'association buprénorphine-naloxone étant très faible, cela n'a pas permis d'identifier très précisément ce phénomène décrit dans la littérature scientifique.



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

En guise de conclusion,

Il est bien sûr parfaitement possible de changer de forme de buprénorphine haut dosage, Subutex® vers un générique, Subutex® vers Orobupré, Subutex® vers Suboxone®, et dans les 3 cas, dans les 2 sens ! De préférence, avec le consentement, voire à la demande, du patient-usager.

Mais chaque changement de médicament peut nécessiter une adaptation de la posologie, à la hausse ou à la baisse, ou pas du tout.

Il y a, dans tous les cas, une part de subjectivité dans le ressenti par l'usager qui peut conditionner un éventuel changement. C'est particulièrement vrai pour la buprénorphine.

C'est pour cela probablement que ce changement n'est pas aussi 'facile'. Les patients n'aiment pas changer (*pas tous*) et les médecins non plus. Nous sommes tous victimes de nos habitudes et nous avons bien vu, lors de la mise sur le marché d'Orobupré®, que nous nous heurtions à certains automatismes, chez les uns et les autres.

Les génériques de BHD et Suboxone® ont subi cette résistance au changement, même s'il y avait d'autres raisons pour contrarier leur diffusion. Et, en l'occurrence, il n'y avait aucun bénéfice perceptible pour les usagers qui fréquentent nos structures ou nos cabinets.

Concernant Orobupré, le bénéfice, en termes de confort de prise (*et pour certains de biodisponibilité*) touche directement les usagers, comme les premiers retours semblent l'indiquer. Encore faut-il qu'ils soient informés de cette option. C'est le travail des firmes d'informer les professionnels de santé (*médecins et pharmaciens*), mais c'est à nous, professionnels de santé d'en informer nos patients.

Il en sera de même pour les nouvelles formes de buprénorphine par injection-dépôt pour une semaine ou un mois. Nous devons informer les usagers de cette option et ils pourront alors décider d'adhérer ou non à cette nouvelle modalité de traitement.

Cette affaire d'interchangeabilité a traduit dans les faits une problématique déjà soulevée précédemment, celle de la biodisponibilité de la buprénorphine sublinguale. Selon le respect du temps de dissolution sous la langue (*10 minutes*), la déglutition de salive pendant ces 10 minutes (*c'est quasiment impossible de ne pas déglutir pendant tout ce temps*), la biodisponibilité peut varier considérablement (*extrait des mentions légales : « Par voie sublinguale, la biodisponibilité absolue de la buprénorphine est mal connue, mais a été estimée entre 15 et 30 % »*). C'est variable d'un individu à l'autre, mais également chez un même individu d'un jour à l'autre car il respectera les consignes de prise de façon inégale selon le temps dont il dispose pour prendre sa buprénorphine sublinguale.

Il y aura probablement moins de variation avec la forme orodispersible et, moins encore, avec la forme dépôt, mais cela est une autre histoire...