

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

Mai 2019

N° 75

- **Editorial :**
Naloxone, la difficile mise à disposition des kits anti-overdose ! page 3
Dr Morgane GUILLOU, Dr Eric DOUDET (Tours) et Dr Hélène DONNADIEU RIGOLE
- **Kétamine et douleur :**
L'universelle panacée ou le geai paré des plumes du paon ? page 5
Dr Jacques POUYMAYOU et Dr Virginie PIANO
- **Buprénorphine, de nouvelles formes arrivent à la conquête de Buprélend :**
Saison 2 : Orobupré© page 11
*Dr Jonathan BARA, Dr Pierre MASSERON, Dr Véronique VOSGIEN
Dr Céline JEHANNE, Dr Philippe MERLIN, Dr Stéphane ROBINET*
- **Opioides et risques addictifs**
Quelle est la situation en France ? Que faire pour limiter les risques ? page 19
Dr Stéphane ROBINET, Pr Alain Serrie, Dr Nolwenn ASTRUC
- **Douleurs chroniques chez les patients alcoolo-dépendants**
Pour une clinique de la réhabilitation en addictologie page 26
Pr Benjamin ROLLAND
- **La morphine ; « je t'aime, moi non plus »** page 28
Dr Patrick GINIES
- **Analyse bibliographique :**
Médicaments de Substitution Opiacée et mortalité :
Buprénorphine vs méthadone page 30
Le comité de rédaction

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 Morgane GUILLOU (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 (Deauville), 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"

Naloxone, la difficile mise à disposition des kits anti-overdose !

*Dr Morgane GUILLOU (Brest), Dr Eric DOUDET (Tours) et
Dr Hélène DONNADIEU RIGOLE (Montpellier)*

Une dépêche APM le 5 avril 2019 a confirmé ce que nous avons dévoilé sur la page Facebook de la revue Le Flyer dès le 4 avril, le kit nasal Nalscuc, mis sur le marché par la firme Indivior, ne sera plus commercialisé après écoulement du stock !

Ce post puis la dépêche APM ont confirmé une rumeur qui enflait depuis fin mars dans le milieu de la RdR et de l'addictologie à propos de cette fin de commercialisation.

Si l'on se réfère à cette même dépêche, c'est le manque de rentabilité de Nalscuc, en lien avec un prix de 'seulement' 35 euros qui aurait motivé cette décision d'arrêt de commercialisation. Il y est précisé par la firme qu'il y a encore du stock pour alimenter le marché, 28 000 kits, qui arrivent à péremption dans 1 an et demi (décembre 2020) et qu'il faudra donc renouveler assez rapidement.

Hasard du calendrier ou enchaînement de causalités, on apprenait quelques jours auparavant que la firme Ethypharm s'appête à commercialiser le kit Prenoxad à un prix de 19,00 euros, soit presque 2 fois moins que le kit Nalscuc.

Il est probable que l'accord entre le Comité Economique qui fixe les prix des médicaments remboursés et Ethypharm sur un prix de vente à 19,00 euros a compromis tout espoir de négociation qu'aurait pu souhaiter Indivior.

Volontairement ou non, Ethypharm a probablement mis à terre toute possibilité de vendre en France des kits naloxone à des tarifs élevés, c'est-à-dire autour de 100 euros, prix pratiqué outre-Atlantique, dans un contexte de crise opioïde, profitable en l'occurrence pour les marchands de naloxone.

100 euros, c'est aussi le prix pratiqué dans le cadre de l'ATU qui a précédé l'AMM de Nalscuc, et on peut imaginer qu'il s'agissait de la base de négociation avec le Comité Economique.

Le ticket d'entrée sur le marché des kits naloxone serait donc désormais autour de 20,00 euros. Cela risque de décourager la commercialisation de toutes formes de naloxone à venir et on sait qu'il y avait plusieurs candidats potentiels dont la firme Mundipharma avec Nyxoid,

https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nyxoid-epar-summary-public_fr.pdf

Les kits naloxone, où et pour qui ?

L'absence d'un accord entre Indivior et le Comité Economique sur le prix de Nalscuc a eu malheureusement pour principal conséquence un accès restreint à ce kit naloxone. En effet, il n'est pas présent dans les pharmacies d'officine et seuls les usagers qui fréquentent un CSAPA ou un CAARUD ou encore un service spécialisé peuvent s'en voir délivrer. Et cela ne représente pas la totalité des usagers, loin s'en faut !

Autre condition, il faut se présenter dans un service ou un Centre dans lequel le kit est disponible. Compte-tenu des ventes de Nalscuc depuis 2016, moins de 15 000 selon la dépêche APM du 5 avril, il est probable que beaucoup de services spécialisés n'en soient pas dotés, pour différentes raisons. Cela va du prix initialement proposé (100 euros), aux difficultés d'approvisionnement, en passant par des problématiques de péremption rapide (*quelques mois parfois*), sans oublier le manque d'engouement d'une partie du milieu pour la diffusion des kits de naloxone.

Il faut reconnaître qu'aucune communication de grande ampleur, organisée par les Pouvoirs Publics, n'a eu lieu en faveur de la diffusion des kits de naloxone. Quelques rapports et communiqués, mais sans commune mesure avec ce qu'il se passe dans d'autres pays.

On a laissé faire le travail de communication et de formation des professionnels (!) à une seule firme (Indivior), puis une seconde (Ethypharm) en leur octroyant une AMM. Elles deviennent en quelque sorte presque seules responsables de la mise à disposition d'un outil de réduction des overdoses qui mériterait d'être soutenue à un autre niveau.

Si la lutte contre les risques de décès par overdose d'opiacés/opioïdes s'inscrit comme une priorité de Santé Publique, comme cela est suggéré régulièrement, il est urgent de ne pas confier la gestion de cette priorité aux seules firmes pharmaceutiques, quelle que soit leur investissement sur le sujet !

Si le non-remboursement de Nalscue en pharmacie d'officine a restreint considérablement son essor, il pourrait en être autrement pour Prenoxad. Il pourra être prescrit par tout médecin et remboursé sur présentation d'une ordonnance.

Avec un prix de 19 euros ht (*coût d'acquisition pour un pharmacien d'officine*) et un prix de vente autour de 23 euros, des usagers d'opiacés pourront en faire l'acquisition sans ordonnance, s'ils le veulent.

Le choix de la firme de proposer un prix accessible, à moins de 20 euros, et de conditionner sa commercialisation à la disponibilité en pharmacie d'officine, contribuera sans doute à en faciliter l'accès et la diffusion.

Au final, l'accord du Comité Economique sur ce prix accordé à la firme Ethypharm est une des seules mesures concrètes prises au plus haut niveau pour stimuler la diffusion des kits de naloxone, au-delà des seuls CSAPA-CAARUD et services spécialisés motivés.

C'est désormais à la médecine générale et aux pharmaciens d'officine, ainsi qu'aux usagers eux-mêmes, de s'emparer de la diffusion des kits naloxone. Ils l'ont fait pour les médicaments de substitution opiacée dans un 'french model' reconnu dans le monde, notamment pour son impact sur la mortalité des usagers. Ils sauront sûrement le faire pour les kits naloxone !

Naloxone, nasal ou intramusculaire ?

Nous avons traité de ce sujet dans un article récent.

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

S'il souffre désormais de quelques anachronismes, le positionnement sur le choix de la forme de naloxone qui y est développé reste valable.

C'est à l'utilisateur de choisir le kit qu'il souhaite avoir sur lui, après une information objective sur les conditions d'utilisation des 2 modalités d'administration. L'encombrement, la sensibilité à l'injection, la biodisponibilité, l'état des cloisons nasales et tout autre aspect doivent guider son choix.

Mais, à ce-jour, le choix n'existe pas ! Seul, le kit nasal Nalscue est disponible, mais pour quelques mois encore avec une date de péremption qui sera de plus en plus proche au fil des mois.

Dans quelques semaines, si on croit les annonces de la firme (*mais on a appris à se méfier des annonces sur le sujet*), le kit intramusculaire Prenoxad sera disponible et, à terme, peut-être à son tour en situation de monopole. Ce qui est loin d'être l'idéal !

Si effectivement demain Nalscue n'est plus sur le marché et si aucune firme ne souhaite proposer un kit nasal à un prix raisonnable, les usagers n'auront pas le choix et auront sur eux un kit intramusculaire.

C'est ainsi que cela se passe au Royaume-Uni, où le kit Prenoxad est diffusé à 100 000 exemplaires chaque année, bien plus que les quelques milliers de kits nasals vendus en France depuis 2016.

Mais la situation au Royaume-Uni, avec 4 000 décès par overdose chaque année, n'est pas la même qu'en France..

Pour conclure et afin qu'il n'y ait aucun doute sur une quelconque proximité avec tel ou tel industriel, nous avons déjà dans le passé publié dans le Flyer des articles en faveur d'une diffusion la plus large possible de la naloxone, notamment quand Nalscue était le seul kit disponible.

https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/e-dito_16.pdf

https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Flyer_69.pdf

L'important pour nous est que les kits naloxone soient disponibles et pour le plus grand nombre, notamment les usagers les plus à risque, où qu'ils soient.

Kétamine et douleur : L'universelle panacée ou le geai paré des plumes du paon ?

Dr Jacques POUYMAYOU, Toulouse (31), Dr Virginie PIANO, Draguignan (83)

Un récent article (*Regional Anesthesia and Pain Medicine* juillet 2018) [2] repose le problème de l'efficacité antalgique de la kétamine à l'aulne de l'EBM (*Evidence Based Medicine*).

Depuis sa synthèse par Calvin Stevens pour les laboratoires Parke-Davis en 1962, ce produit décrit comme un anesthésique « dissociatif » (*E. Domino 1969*) est commercialisé en médecine vétérinaire et humaine (1966).

Largement utilisée en médecine de guerre (Vietnam), préfiguration de son indication en médecine de catastrophe, la kétamine révèle rapidement ses effets secondaires psychodysleptiques recherchés dans l'usage toxicomaniaque des années « Peace and Love ».

Une enquête écossaise de 2011 la classait en dixième position (*sur 19 substances*) pour le préjudice personnel et en neuvième position pour le préjudice sociétal, avant les amphétamines, la méthadone, le LSD et l'Ecstasy.

Malgré la sélection de ses indications anesthésiques, elle est mise à l'écart et classée au tableau des stupéfiants en raison de son usage détourné à des fins récréatives et addictives (*Avril 2017*) [1].

Le regain d'intérêt actuel s'explique par son usage en douleur aiguë et chronique à des doses infra-anesthésiques longtemps utilisées pour l'analgésie de surface (*incision d'abcès, pansements de brûlés*).

Que peut-on en dire à ce jour ?

Kétamine et récepteurs

Selon le type de douleur, le mécanisme d'action est différent.

En douleur chronique, la kétamine est présumée renverser la sensibilisation centrale et améliorer l'action des contrôles inhibiteurs descendants.

En douleur aiguë, la kétamine est antagoniste du récepteur NMDA avec une action concomitante sur les récepteur μ , GABA, muscariniques et monoaminergiques entre autres, l'effet sur le récepteur NMDA étant le mieux connu.

Enfin, citons l'activation du récepteur mTor responsable de la synaptogénèse des neurones pyramidaux du cortex préfrontal. Nous y reviendrons.

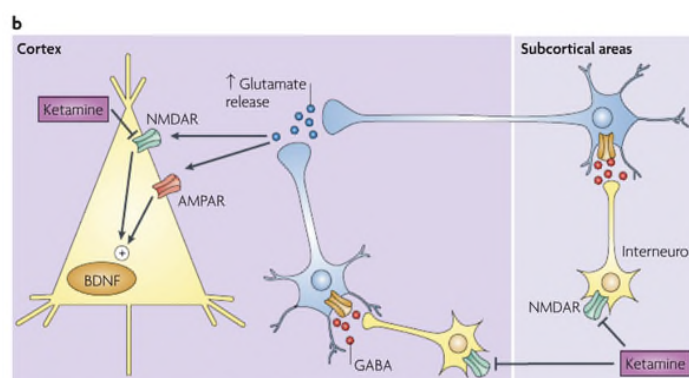


Figure 1 | Activation of the prefrontal network and glutamate release by psychedelics. a | The

Kétamine et douleur aiguë

Regional Anesthesia and Pain Medicine met d'emblée en lumière la difficulté de l'étude à savoir le manque d'homogénéité dans les échantillons de patients, la variabilité des posologies et la multiplicité des protocoles.

En dépit du balayage large des références (*Cochrane database, MEDLINE, EMBASE, Google scholar et l'examen de toutes les sources bibliographiques citées dans les articles*) d'une part, des nombreux

mots-clés et protocoles sollicités d'autre part, il apparaît difficile d'émettre des recommandations de grade élevé pour chaque question posée à propos de l'utilisation de la kétamine en douleur aiguë.

REGIONAL ANESTHESIA AND ACUTE PAIN

SPECIAL ARTICLE

OPEN

Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists

Eric S. Schwenk, MD, Eugene R. Viscusi, MD,* Asokumar Buvanendran, MD,† Robert W. Hurley, MD, PhD,‡
Ajay D. Wasan, MD, MSc,§ Samer Narouze, MD, PhD,|| Anuj Bhatia, MD, MBBS,** Fred N. Davis, MD,††
William M. Hooten, MD,‡‡ and Steven P. Cohen, MD§§*

1. Quels patients seraient (« *should be, may be...* ») éligibles à la kétamine en douleur aiguë ?

Les patients devant subir une chirurgie douloureuse (grade B, niveau modéré), les patients consommateurs d'opioïdes (thérapeutique ou récréative) en vue d'une chirurgie (grade B, niveau faible), les patients drépanocytaires pendant ou hors des crises (grade C, niveau faible) enfin les patients affectés d'une apnée du sommeil pour limiter la consommation d'opioïdes péri opératoires (grade C, niveau faible) représentent les indications les plus pertinentes.

2. A quelle posologie peut-on administrer la kétamine à dose infra anesthésique dans ces indications ?

Les doses maximales de 0,35 mg/kg en bolus et de 1 mg/kg/h hors de tout monitoring sont préconisées (grade C, niveau modéré). Soulignons la modestie de ces recommandations en regard des standards jusqu'ici établis.

3. Qu'en est-il de la Kétamine en analgésie multimodale péri opératoire ?

Là encore, aux doses précitées, la kétamine peut être administrée avec les opioïdes (grade B niveau modéré) comme cela se pratique couramment.

4. Quelles sont les contre-indications à la Kétamine en douleur aiguë et en quoi diffèrent-elles de celles de la douleur chronique ?

La kétamine devrait être (« *should be* ») évitée en cas de pathologie cardio vasculaire non contrôlée, de grossesse et de pathologie psychotique (grade B, niveau modéré), d'insuffisance hépatique, d'hypertension intra crânienne ou intra oculaire (grade C, niveau faible). On retrouve les réserves connues vis-à-vis de l'utilisation prolongée de la kétamine.

5. De quelle preuve dispose-t-on pour l'utilisation par voie non parentérale (intra nasale ou orale) ?

La voie intra nasale peut être utile lors des difficultés d'accès veineux ou chez les enfants avec l'obtention d'une amnésie dont la part exacte dans l'effet analgésique décrit reste à déterminer (grade C, niveau faible). Quant à la voie orale, au vu de la biodisponibilité et des publications, les résultats relèvent de l'anecdote (grade C, niveau faible).

6. Et l'administration par PCA ?

En antalgique unique, il y a peu de certitude (grade C, niveau faible), et un peu plus en association avec un opioïde (grade B, niveau modéré) [4].

Kétamine et douleur chronique

Utilisée hors AMM en douleur depuis plus de 15 ans, prescrite à toutes sortes de patients douloureux (*fibromyalgie, algodystrophie, diabète, douleurs fantômes, séquelles post zostériennes, cancer, j'en passe et des meilleures*), à tous types de douleurs chroniques (*nociceptive, neuropathique, mixte*) autorisée en phase palliative pour les douleurs rebelles en complément d'un traitement opioïde insuffisant (AFSSAPS 2010) [10], administrée par toutes les voies possibles (*orales, IV, SC, IM*) voire imaginables (*intrathécale en dépit de la neurotoxicité de son solvant...*), de manière ponctuelle ou répétée, continue ou épisodique, en hospitalisation ou à domicile, avec ou sans monitoring, sans parler des doses utilisées qui semblent varier avec le patient, le moment, le thérapeute, les associations médicamenteuses, la kétamine antalgique permet de comprendre la difficulté d'isoler sinon un mode de prescription standardisé, tout au moins des tendances communes.

En fait, il semble exister, au vu de la littérature hétérogène, à la méthodologie insuffisante et au suivi étiqué, autant de protocoles que de thérapeutes, voire de patients.....

La SFETD a tenté de pallier à cet état de fait en émettant des recommandations qui ont le mérite de proposer un peu de rigueur dans les indications et l'utilisation en douleur chronique à savoir :

Réserver la kétamine aux douleurs réfractaires sévères et aux douleurs rebelles en situation palliative après échec des traitements recommandés (Recommandation 25)

Administration dans le cadre hospitalier après information complète du patient, bilan clinique tracé, avis psychologique ou psychiatrique ECG et bilan hépatique en cas de trouble de l'une de ces fonctions (Recommandation 26)

Administration IV sur une ou plusieurs heures avec surveillance ECG à partir de 0,5mg/Kg/H et prémédication par benzodiazépine au-delà de 1,5mg/Kg/J avec surveillance adaptée (Recommandation 27)

Poursuite du traitement uniquement si l'amélioration du niveau douloureux et/ou de la qualité de vie dépasse les 30% avec réalisation d'un bilan hépatique régulier (Recommandation 28)

Quant aux niveaux de preuve actuellement admis, ils sont faibles [4, 10].

Kétamine et douleur chronique : une revue narrative de son efficacité et sécurité

Ketamine and chronic pain: A narrative review of its efficacy and its adverse events

Gisèle Pickering^{a,b,c,*}, Véronique Morel^{a,b},
Joelle Micallef^{d,e}

La conclusion de la publication de Gisèle Pickering et al. « **Kétamine et douleur chronique : une revue narrative de son efficacité et sécurité** » (61 articles, 14 revues internationales) parue dans *Thérapie* le 19 juin 2018 est sans appel, à tel point qu'elle mérite d'être citée in extenso :

« *Le niveau de preuve des essais portant sur l'efficacité de la kétamine chez le patient douloureux chronique reste à ce jour faible. La description de l'efficacité ainsi que des effets indésirables reste vague avec de larges variations méthodologiques et du mode d'administration de la kétamine.*

Des essais cliniques avec bon niveau de preuve sont donc nécessaires pour déterminer les bénéfices antalgiques et les risques associés dans ce nouveau contexte d'usage. »

On ne saurait être plus explicite...

« Eppur si muove » (Galilée)

Et pourtant, des effets bénéfiques sur les phénomènes douloureux sont constatés lors de l'introduction de la kétamine chez ces patients jusqu'alors mal soulagés par les autres thérapeutiques.....

Que penser ?

La douleur mobilise l'individu tout entier.

Nous savons que son évaluation n'est en rien le reflet d'une mesure mathématique comme l'EVA ou l'EN dans la mesure où les phénomènes psycho affectifs (*pour n'évoquer que ceux-là*) interfèrent avec l'intensité délivrée par le stimulus douloureux et le ressenti du patient.

L'EBM qui est utilisée pour évaluer l'effet de la kétamine sur la douleur ne peut être, en dépit de son impartialité, la méthode de mesure incontestable pour l'effet d'un médicament sur un phénomène aussi complexe.

L'évaluation subjective sort du champ d'application des méthodes utilisées (*il existe certes des outils mais d'application limitée*) et la douleur est un phénomène subjectif, d'autant plus qu'elle est chronique et multidimensionnelle.

Le double aveugle est difficile voire impossible à réaliser en douleur et on peut se retrouver confronté au paradoxe de l'EBM du parachute... Le résultat contradictoire entre l'effet observé et les niveaux de recommandation apparaît alors de manière claire.

Il est évident que des études incontestables avec des indications précises, des protocoles standardisés et des échantillons cohérents sont indispensables.

D'autant qu'une indication inattendue se fait jour...

Kétamine et dépression

Les publications récentes (2014, 2017) de l'efficacité de la kétamine par voie IV ou nasale sur des cas de dépressions sévères [6] avec des succès spectaculaires à court terme relancent l'intérêt de la molécule pour les phénomènes dépressifs associés à la douleur chronique. D'autant plus que le mécanisme d'action diffère de celui des antidépresseurs habituels et peut expliquer l'efficacité de la kétamine sur les échecs de traitement.

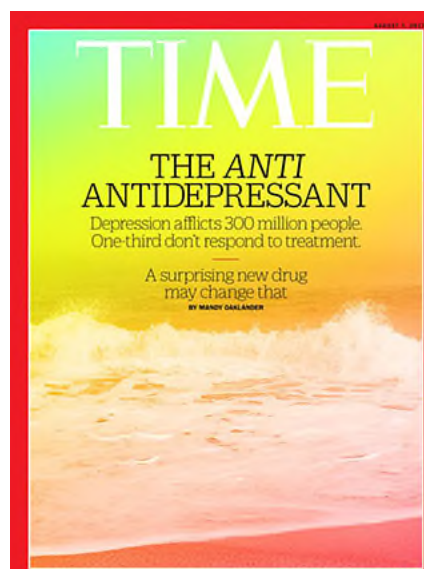
Toutefois, comme pour la douleur chronique, il convient de se montrer prudent du fait des effets secondaires indésirables.

Kétamine et effets indésirables

Les troubles psychodysléptiques, à type d'hallucinations, de décorporation (*out of body experience*), de sensation de mort imminente (5 à 30%), sensibles à l'administration de benzodiazépines sont bien connus après anesthésie à la kétamine.

Leur survenue est négligeable (*mais toujours possible*) dans l'utilisation en antalgie pour des posologies ne dépassant pas 0,15mg/kg/h.

Les usagers récréatifs présentent des troubles cognitifs comportementaux, mnésiques avec perte d'identité et de contact avec le réel, sensation décrite sous le nom de « K-Hole » qui peut mener, en cas de doses importantes au coma et au décès par dépression respiratoire.



Les autres effets indésirables en dehors des phénomènes addictifs sont rapportés pour des utilisations hors AMM.

- Troubles hépatiques par action sur la musculature lisse des voies biliaires allant de la simple cholestase à l'atteinte sévère voire mortelle (patients brûlés) pouvant imposer une transplantation hépatique dont plus de 50% des cas observés entrent dans le cadre des traitements de douleur chronique.
- Troubles urinaires avec atteinte du tractus de mécanisme probablement similaire aux troubles hépatiques lors d'exposition prolongée au produit.
- Troubles cardio-vasculaires (Tension artérielle, rythme cardiaque) pouvant aller jusqu'à l'arrêt circulatoire.
- Troubles neurologiques avec céphalées, convulsions, troubles de la conscience
- Troubles psychiatriques avec essentiellement des syndromes de sevrage.

Au total, quid de la Kétamine en douleur ?

En ce qui concerne la douleur aiguë, il semble y avoir peu de place pour le doute quant à son efficacité en dépit du manque de preuve indiscutable.

Le problème se pose de manière plus importante en douleur chronique du fait, d'une part de la faiblesse des preuves EBM et du caractère subjectif de nombreuses publications, même si, nous l'avons souligné, l'EBM peut difficilement s'appliquer pour « la maladie douloureuse chronique ».

Aussi, gardons-nous de « jeter le bébé avec l'eau du bain »...

En effet, les constatations factuelles des cliniciens et des patients devant l'amélioration clinique lors d'utilisation de la kétamine doivent faire réfléchir.

Si le problème est relativement simple en douleur cancéreuse (*encore qu'avec les survies de plus en plus longues des patients jusqu'alors condamnés à brève échéance...*), la prescription en douleur non cancéreuse expose à la survenue de complications pouvant mettre en jeu la santé voire la vie du patient, nonobstant le risque addictif.

De plus quelle est la place de « l'effet plaisir » dans le traitement de la douleur au long cours ?

Enfin, on ne peut s'empêcher de penser que l'opiophobie ambiante, tout droit importée de l'Amérique du Nord frappée de plein fouet par une épidémie d'addiction et d'overdoses aux opioïdes analgésiques, concoure à un regain de sympathie pour les traitements antalgiques non opioïdes.

Récemment, un éditorial du site Medscape titrait : « **Nonopioid Approaches to Pain : The hunt is on !** » (*Prise en charge sans opioïdes de la douleur : la chasse est ouverte !*). Cela en dit assez sur le sentiment actuel qui règne outre-Atlantique. Or, comme nous ne cessons de le rappeler, l'Europe et plus particulièrement la France, ne sont pas, et de loin, touchées par un phénomène d'une telle nature ou ampleur.

La kétamine sur la liste des stupéfiants

(Medisite)

L'ANSM rappelle qu'une augmentation du nombre d'abus a été recueillie par le réseau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) depuis 2002. Le Centre Régional de Pharmacovigilance rappelle qu'un "trafic international a été mis en évidence".

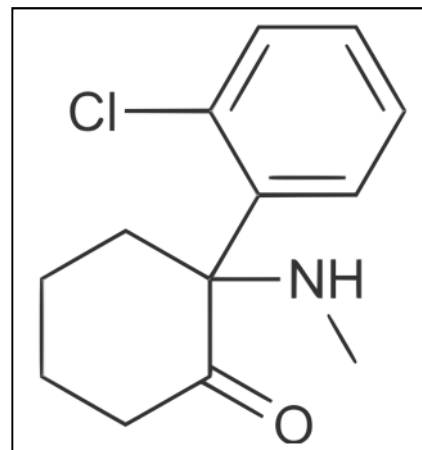
Depuis 2014, dix cas d'atteintes hépatiques graves ont été déclarées, dont quatre qui ont conduit à une transplantation hépatique.

Selon l'ANSM, il s'agit d'atteintes cholestatiques de type cholangite qui peuvent être liées à l'administration de kétamine de façon prolongée et répétée (entre 1 et 5 mois de traitement continu) ainsi qu'à des posologies élevées, "dans la prise en charge de douleurs rebelles (dépassant 100 mg/jen continu sur plusieurs jours) et lors de la réalisation de soins douloureux (200 à 400 mg/h en 3 à 6 heures) chez des grands brûlés".

L'ANSM rappelle que son usage dans la prise en charge des douleurs rebelles et de certains soins douloureux a fait l'objet de recommandations de bonnes pratiques en 2010 par l' Afssaps

Si la kétamine doit entrer dans la pratique, elle ne doit pas se faire au détriment d'une utilisation raisonnée des opioïdes, mais en apportant une solution thérapeutique complémentaire ou alternative, tout aussi raisonnée. Surtout pas en raison d'un sentiment d'opiophobie, exacerbé par les médias et intervenants de tous poils qui, lorsqu'on leur tend un micro, alimentent les peurs (*que fabriquent les journalistes*) et nourrissent le buzz médiatique, comme on a pu le voir ces dernières semaines.

La kétamine n'a sans doute pas fini de nous surprendre, mais dans l'immédiat et, au vu des effets indésirables et des risques addictifs, il convient, en attendant de futures études, de peser la balance bénéfice-risque de sa prescription.



« *Primum non nocere* »

Bibliographie

1. Comité technique de pharmacovigilance : Séance du 14 XI 2017
2. Consensus guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusion for Acute Pain Management From the American Society of regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine and the American Society of Anesthesiologists. Regional anesthesia and Pain Medicine 2018; 43 juillet 2018
3. Kétamine Georges MION 2ème édition 2012 Ed. Arnette
4. Ketamine administration in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. G. Fond and al. Psychopharmacology 2014 231: 3663-3676
5. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. Bell, Eccleston, Kalso. Cochrane library 2017
6. Kétamine : risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisation prolongée et/ou à doses élevées. ANSM 20 VI 2017
7. Ketamine treatment for depression: opportunities for clinical innovation and ethical foresight. The Lancet psychiatry 5 IV 2017
8. La médecine fondée sur les preuves : un outil de contrôle des soins de santé ? Application au traitement de la douleur. A. BERQUIN Douleur et Analgésie (2007) 2 : 64-72
9. L'usage de la kétamine en France 2012-2013 : observatoire français des drogues et des toxicomanies. Note du 10 VI 2014
10. NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. Collins and al. Pain medicine 2010; 11: 1726-1742
11. Utilisation hors-AMM de la kétamine : Recommandations de bonnes pratiques dans le cadre de douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte. AFFSAPS 2010
12. https://www.medscape.com/viewarticle/903359?src=wnl_edit_tpal&uac=231461ER&impID=1768484&faf=1

Buprénorphine, de nouvelles formes arrivent à la conquête de Bupréland !!

Saison 2 : Orobupré©

*Dr Jonathan BARA, Beauvais (60), Dr Pierre MASSERON, Toulouse (31),
Dr Véronique VOSGIEN, Lille (59), Dr Céline JEHANNE, Lisieux (14),
Dr Philippe MERLIN, Nancy (54), Dr Stéphane ROBINET, Strasbourg (67)*

Préambule :

En février 2018, nous avons publié dans le Flyer 70, un article sur les nouvelles formes de buprénorphine qui arrivent bientôt sur le marché des médicaments de substitution opiacée (MSO) et pour lesquels 2019 et 2020 devraient marquer l'avènement ou entraîner une cruelle désillusion.

<https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/bupreland.pdf>

Les formes dont on parle le plus sont les formes dépôt, Buvidal© et Sublocade©, qui mobilisent quelques-uns de nos lecteurs engagés dans des 'boards d'experts' pour aider les firmes, respectivement Camurus et Indivior, à trouver leur place sur ce marché des MSO.

Rappelons que ces médicaments permettent une injection sous-cutanée de buprénorphine pour une semaine (Buvidal©) et 1 mois (Buvidal© et Sublocade©) mais que pour l'instant, ils sont encore dans le processus d'évaluation pour obtenir le remboursement et le prix. Au niveau européen, Camurus semble en avance sur Indivior et pourrait mettre le médicament à disposition en fin d'année 2019.



Aux USA, à l'inverse, Indivior a déjà mis sur le marché Sublocade© avec, semble-t-il, de grandes difficultés à faire utiliser cette modalité d'administration de la buprénorphine

<https://www.pharmalive.com/indivior-slashes-revenue-outlook-for-sublocade-shares-tank/>

Mais nous y reviendrons plus tard, ce sera probablement l'acte 3 de la série « Bupréland », dès que ces formes seront mises sur le marché et que nous aurons les premiers retours des utilisateurs.

En attendant, voyons ce qu'il se passe avec Orobupré©, mis sur le marché à bas bruit par la firme Ethypharm fin 2018, qui est plus connue dans le milieu de l'addictologie pour être celle qui développe un médicament à base de baclofène (Baclocur©) avec une AMM obtenue en septembre. C'est elle-aussi qui devrait diffuser le kit de naloxone par voie IM, Prenoxad©, qu'on nous annonce à prix bas (19,00 euros) et disponible partout, y compris dans les pharmacies d'officine.

Orobupré©, mieux ou moins bien ?

Il est probablement un peu tôt pour se prononcer définitivement sur l'apport de cette nouvelle forme de buprénorphine dans la palette des MSO. Un peu plus de recul et de témoignages d'usagers et de cliniciens seront nécessaires pour confirmer ou infirmer les premières observations.

Pour autant, nous avons interrogé quelques-uns de nos correspondants pour avoir leur avis sur Orobupré©. Le Dr Jonathan Bara du CSAPA Sato-Picardie à Beauvais a été le premier à décrire parfaitement un switch de Subutex© vers Orobupré© :

« C'est une patiente qui est sur la fin de sa quarantaine, sous buprénorphine depuis déjà plus de 10 ans et qui n'a expérimenté l'héroïne que sur une très courte période en forme nasale. Aucun risque actuel d'injection et jamais de mésusage de sa buprénorphine. Elle a à côté une appétence déplacée sur les benzodiazépines (comme c'est malheureusement souvent le cas) mais à des doses acceptables et restant dans les AMM. Elle ne prend pas de produit illicite à l'exception de quelques joints de THC occasionnellement. Un jour à l'occasion d'une consultation, elle m'exprime sa grande difficulté à l'observance du maintien en sublingual de sa buprénorphine tous les jours. Elle est à 8 mg. L'Orobupré venant juste de sortir (on est fin novembre) je lui en parle car elle semble ne pas présenter de contre-

indication (pas d'antécédent d'injection, pas de mésusage, bonne compliance). Elle semble intéressée par cette possibilité de raccourcir l'absorption à 15 secondes sous la langue. Je lui explique la nécessité de retirer en ne considérant pas que 8 mg de buprénorphine correspondront à 8 mg d'Orobupré. Je lui mets donc à disposition une ordonnance de 6 mg (par comprimés de 2 mg) le premier jour avec malgré tout la possibilité de monter à 8 mg en cas de manque (et au vu du faible risque de surdosage avec un agoniste partiel à ce dosage-là). Selon ce protocole, elle prendra 6 mg le premier jour. Nous avons convenu d'un contact téléphonique le lendemain pour la rassurer et moi m'assurer que cela se passe bien (car nous avons effectué ce changement en fin de semaine). Le J1 se déroulera sans aucun problème particulier. Je la revois le lundi suivant, le switch s'est bien passé avec une bonne observance, une tolérance normale et une nette amélioration de sa qualité de prise (ce qui est l'objectif principal du changement chez elle). Malgré tout il lui a fallu monter à 8 mg d'Orobupré dans le week-end. Elle est depuis à 8 mg d'Orobupré ce qui correspond à son dosage de BHD. L'équivalence de posologie laisse à penser qu'elle devait soit avoir une bonne biodisponibilité de la BHD, soit une excellente observance du mode de prise (soit les deux). »

Quelques semaines plus tard, le Dr Jonathan Bara nous informe que sa patiente a baissé sa posologie à 6 mg/jour, en raison d'une sensation de surdosage (*sédation, asthénie*) après la prise d'Orobupré, ce qui semble confirmer la meilleure biodisponibilité annoncée dans les études publiées

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40267-017-0408-8>

Ces sensations de surdosage post-prise nous ont été confirmées par la Dr Pierre Masseron, médecin généraliste à Toulouse, qui a mis une dizaine de patients sous Orobupré©. Dans 2 cas, ses patients ont décrit un endormissement brutal. Pour l'un d'entre eux, la posologie est passée de 16 mg/jour en sublingual à 6 mg/jour d'Orobupré©. Les patients avaient été switchés sans baisse de la posologie...



Ces 2 témoignages confirment la nécessité de baisser la posologie d'Orobupré© en cas de switch d'une forme sublinguale (*Subutex© et ses génériques, Suboxone©*) vers cette forme orodispersible. C'est d'ailleurs ce qui est exprimé dans les documents officiels et mentions légales de cette nouvelle forme : « Ces différents médicaments ont une biodisponibilité différente. Par conséquent, la dose en mg peut varier entre les produits ».

Mais tout n'est pas si simple. Le Dr Véronique Vosgien de Lille nous a elle-aussi communiqué son expérience.

« J'ai switché 4 patients sous buprénorphine sublinguale et réalisé une induction pour un nouveau patient. Un seul sur les 4 switchs est revenu à la forme sublinguale sans vraiment de motifs évidents, il a incriminé le temps d'attente avant déglutition ...ce qui veut dire qu'il prend très mal la buprénorphine sublinguale, Je lui ai donc fait remarqué mais a voulu rester à la forme sublinguale... soit ! Pour les autres pas de problème particulier, au contraire : confort de prise et meilleur goût. Pas de notion de surdosage avec la même posologie pour les patients qui avaient switché. »

A propos de l'interchangeabilité !

Nous avons identifié assez rapidement cette différence de biodisponibilité et mis en exergue la notion d'interchangeabilité qui s'est révélée au grand jour avec la mise sur le marché d'Orobupré© dans un article publié dans le Flyer 74 en février 2019, précédé d'un e-dito dès décembre 2018.

<http://www.dicadd13.fr/espace-professionnel/actus/autour-de-l-addiction/476-medicaments-de-substitution-opiacee-mso-et-interchangeabilite>

« 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. »

En clair, **il est bien sûr parfaitement possible de changer de forme de buprénorphine**, pour un patient en quête de confort de prise ou de gain de biodisponibilité, et cela dans tous les sens, sublingual vers orodispersible ou l'inverse. Mais, cela doit nécessiter une nouvelle recherche de la posologie optimale, celle avec laquelle le patient se sent 'confortable' sans signes de sur- ou sous-dosage. Mais dans certains cas, la posologie restera la même.

Dans tous les cas, **un switch d'une forme de buprénorphine vers une autre est une bonne occasion pour challenger la posologie de buprénorphine.**

- Est-ce la bonne posologie ?
- Doit-elle être maintenue en l'état ou adaptée au plus près de ses besoins ?
- Qu'en est-il réellement de la prise de buprénorphine sublinguale ?
- Est-elle efficace ?

En réalité, quand on échange avec nos patients, force est de reconnaître qu'ils sont fort peu nombreux à garder 10 minutes leurs comprimés sous la langue. Un certains d'entre nombre d'entre eux avalent assez rapidement leurs comprimés et beaucoup n'ont jamais été réellement informés des modalités de la prise sublinguale, des 10 minutes sous la linge sans déglutir, alors qu'ils sont sous Subutex© depuis 20 ans !

Le confort de prise

Indéniablement, c'est sur le confort de prise, grandement lié à la dissolution en 15 secondes du comprimé d'Orobupré© sur la langue, que nous attendions cette nouveauté.

Globalement, tous les témoignages de nos correspondants soulignent ce confort de prise amélioré que la HAS avait signalé dans l'avis de la Commission de Transparence : « *La place d'Orobupré© 2 et 8 mg dans la stratégie thérapeutique est la même que celle de Subutex© 2 et 8 mg. De plus, étant donné le temps de dissolution plus rapide, OROBUPRE peut permettre un confort d'utilisation et peut représenter une option utile autant pour les usagers que pour les équipes soignantes lors d'une prise supervisée.* »

Mais bien sûr, en matière de goût, chacun a ses préférences et ses habitudes. La menthe d'Orobupré©, si elle peut être agréable pour certains, peut déplaire à d'autres.

Il semblerait également que le temps de dissolution « trop rapide » puisse déstabiliser certains usagers qui sont dans quelque chose qu'on pourrait qualifier de « rituel de dissolution lente » avec la forme sublinguale, appréciant la sensation d'imprégnation progressive en 10 minutes.

Comme nous l'avions indiqué dès février 2018, dans l'article « Buprénorphine, de nouvelles formes arrivent à la conquête de Bupréland », l'attachement des usagers à ce bon vieux Subutex© est important et le changement, en soi, même avec un bénéfice perceptible *a priori*, est une étape difficile à franchir, surtout si tout va bien ! Notre avis, dans l'article de février 2018, semble toujours valable : *Orobupré© pourrait être un progrès, certes relatif, dans l'arsenal des MSO ! Depuis 1996, rien n'a été fait pour le confort des usagers en matière de prise orale de buprénorphine. Les firmes ont mis sur le marché des génériques supposés faire baisser les coûts de traitement ou, dans le cas de Suboxone®, un médicament supposé limiter le risque d'injection de buprénorphine. Ces solutions n'avaient aucun avantage tangible pour nos patients. En améliorant le confort de prise et la biodisponibilité de la molécule, Orobupré© pourrait prendre une place dans le paysage français des MSO. Probablement modeste, notamment en raison d'un très fort attachement des usagers à la « marque » Subutex®.*

Nous avons également trouvé des témoignages courts de professionnels de santé sur Facebook ou plus long par Messenger ou par mail.

Celui du Dr Phuc NGUYEN de Roanne :

« Très bon retour de mes patients concernant Orobupré, meilleur goût, dissolution plus rapide et meilleure biodisponibilité confirmée. Je valide »

Du Dr Céline JEHANNE de Lisieux :

« Pour résumer, j'ai testé sur 6 patients : 5 n'ont pas voulu changer (1 femme m'a décrite une sensation de langue anesthésiée après la prise et a préféré continuer sa buprénorphine générique). J'ai mis 2 patients sous Orobu^{pré} en attendant une possible induction méthadone et, au final, les deux ont souhaité annuler la mise sous méthadone. Leur argument : facilité et rapidité de la prise (un a essayé de sniffer et me dit que vu le comprimé c'est plutôt très compliqué) et le goût est mieux supporté. J'ai mis un autre patient car il voulait son Subutex[©] en non substituable et je n'avais pas de raison médicale (et il ne voulait pas avancer le tiers payant). Au final, il en est plutôt content, prise beaucoup plus rapide et meilleure tolérance gustative. Le dernier patient, je lui ai proposé suite à une mise sous TSO dans un contexte de surconsommation d'antalgique opiacé. Il est très content de la prise rapide, le goût est aussi bien accepté.

Je viens aussi de le commencer sur un 7^{me} patient qui sniffait sa buprénorphine et continuait des prises régulières d'héroïne. Il en est content mais c'est une mise sous traitement depuis 14 jours. Pour tous, j'ai fait une mise en place de traitement avec délivrance et prise sur place à la pharmacie au moins la 1^{ère} semaine. »

Et celui du Dr Philippe MERLIN de Nancy :

J'ai proposé le traitement par Orobu^{pré} à 16 patients traités précédemment par Subutex[©], Suboxone[©] ou BHD générique sans changer le dosage.

11 d'entre eux ont adopté le traitement dès la première prescription et ne souhaitent plus revenir en arrière. Ils mettent essentiellement en avant une prise simplifiée, plus rapide et un goût moins amer. Pour 8 d'entre eux, il n'y a pas eu de difficultés. Les 3 autres ont décrit des sensations de manque ou d'inconfort de courte durée.

4 autres patients ont souhaité revenir à leur ancien traitement. 2 étaient sous Subutex[©], un sous Suboxone et le dernier sous buprénorphine générique.

Chez 1 autre patient qui prend une partie de son traitement en sniff, j'ai remplacé avec son accord, une partie de la dose antérieure par Orobu^{pré}. Lors du renouvellement suivant, il a souhaité continuer de cette façon. Il est actuellement à 8 mg de Subutex[©] et 8 mg d'Orobu^{pré}.

Il apparaît que sur les 11 patients qui ont gardé Orobu^{pré}, 7 ont un environnement socioprofessionnel favorable. Alors que les 4 qui ont souhaité reprendre leur traitement antérieur ont des conditions de vie précaires: tous sans emploi. 3 d'entre eux sont isolés socialement.

Qu'en disent les usagers ?

Nous avons trouvé de nombreux témoignages sur le site Psychoactif. Plusieurs d'entre eux en faveur d'un meilleur confort de prise et d'un gain de temps lié à la dissolution rapide.

M en novembre 2018

15 secondes sur la langue, c'est mieux que d'attendre que ça fonde bien sous la langue. C'est long si je me souviens bien, faut s'appliquer longtemps pour garder ce qui devient une pâte sous la langue. Les usagers auront les patchs et les suppos avant une formulation injectable...

L en 07 novembre 2018

Apparemment il manque encore les posologies plus basses (pas de 0.4mg, 1mg, 4mg et 6mg pour le moment, il n'y a que 2mg et 8mg actuellement).

Mais franchement pour moi je trouve que c'est une bonne chose.

Perso si j'ai pris mon sub à l'époque en sniff c'était parce que le garder 10min en sublingual me filait la gerbe. Avec cette forme, 10 secondes ça doit passer.

C en novembre 2018

Je suis très intéressé par Orobu^{pré}, 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...

P en janvier 2019, retour d'un mésusage par voie IV

Alors je viens faire mon petit témoignage sur l'Orobupré.

J'utilise de façon détournée du Sub (non générique) depuis presque 8 mois, à raison de 2 injections par jour de 2x2mg, soit 8 mg/j.

Je ne shoote que sur les mains ou sous les poignets, pour éviter d'attirer l'attention sur les creux du coude, emplacement que tout le monde dans ta famille surveille quand t'as été tox un jour, même si ça fait 25 ans que t'as officiellement arrêté.

En plus, je ne peux pas me permettre que quelqu'un à mon boulot remarque quoi que ce soit, trop d'enjeux.

Et depuis quelques semaines je commence à avoir des difficultés, entre le froid qui rétrécit les veines et le fait qu'elles commencent à souffrir des produits.

Je fais pourtant très attention à la préparation habituellement : tout sur champ stérile, mains propres et gel désinfectant, matériel neuf et stérile et surtout filtre toupie et eau injectable neuve.

Je change d'aiguille dès que ça marche pas du premier coup ou presque, pour pas tout abimer.

Et je change de point d'injection pratiquement à chaque fois, donc il se passe toujours mini 48h ou plus avant que je ne revienne sur la même veine.

Je sais ... au bout de 8 mois ça fait plus trop la différence, et je le vois bien.

Alors j'ai voulu tenter l'Orobupré en injection. Je me suis dit qu'un truc facilement dissout, ça voulait dire moins d'eau, moins d'excipient, etc ... donc plus propre dans mes veines.

J'ai demandé à mon addicto de me mettre 3 semaines de sub et 1 Orobupré pour tester.

Alors déjà, à la préparation, j'ai trouvé qu'il y avait comme un bizarre "film gras" sur la solution, ça ne se dissout pas parfaitement. C'est un peu visqueux et ça pue la menthe.

La première fois j'avais testé avec seulement 2 cp de 2 mg donc ça allait niveau du filtrage, mais la seconde fois j'avais mis 3 ou 4 cp et là, le côté "gras et visqueux" a littéralement bouché mon filtre toupie. il m'a fallu en utiliser 2 avant de pouvoir récupérer toute la solution. Pour seulement 2 cc de liquide.

De plus à partir de 3 ou 4 cp, ça ne se dissout plus complètement dans le même volume de liquide. Cela laisse de petits amas de résidus bizarres, qui flottent et semble très volatils, mais qui persistent dans l'eau même après 2 mn.

Ensuite l'injection elle-même. La première fois j'avais rien remarqué mais je 'avais faite exceptionnellement à un endroit peu utilisé, le creux du bras, (je le fais là quand je suis pressée, pour être sûre d'y arriver vite et bien) et donc c'était bien passé.

Mais la fois suivante, sur la prise de 6 ou 8 mg, je l'ai injecté dans la petite veine sous le poignet. Et là sensation de brûlure assez intense dans la veine, et la main qui est devenue un peu violette.

Pas de gonflement, mais une couleur bizarre, comme si le sang circulait mal. Pas de douleur particulière à part la brûlure au début. C'est passé après 5 mn.

J'ai recommencé une troisième fois, et là sur le dessus de la main, c'était deux jours après. Même chose, la main qui bleuit et la qui prend un couleur bizarre, avec les tous petites vaisseaux de la paumes et des doigts qui ressortent presque bleu fluo.

Après ça j'ai repris du sub et je n'avais pas ces symptômes.

J'ai refait une dernière tentative et encore la même réaction. J'ai arrêté parce que a me semble pas bon de continuer.

J'ai voulu partager ça, au cas où d'autres l'aurait remarqué ou se seraient posé la question, car peut être cela pourra éviter à certains de faire une mauvaise expérience.

Maintenant pas sûr que ce soit le prod, peut-être que mes veines sont nases, que mes mains refusent de subir cela plus avant.

Peut-être que c'était un concours de circonstances, mais quand même ... avec le sub cela ne me le fait pas et je l'ai eu à chaque fois que j'ai injecté l'Orobupré dans les mains.

Et vu comment je procède je ne crois vraiment pas qu'il y ait eu poussière (pas de symptôme après), ni de saleté autre. Sauf si chacun des filtres était abimé, mais ça fait beaucoup trois de suite.

Sur la langue, et en dehors du fait que le goût de menthe est dégueu pour moi, c'est vrai que c'est rapide et bien mieux que le sub. Mais là aussi j'avais comme des picotements légers, comme s'il y avait un peu de piment ... lol vous allez rire, mais c'est vrai.

Ou alors j'étais influencée par l'expérience négative de l'injection. J'ai commencé de suite par l'injecter avant de le goûter, j'avoue ...

Du coup si je dois choisir, je garde le sub en injection et je valide Orobupré en absorption par la bouche.

Voilà c'était ma (longue) contribution du soir, en espérant que ça pourra servir.

P en décembre 2018, interpelle sur l'absence de dosages intermédiaires

En fait, ça se passe plutôt bien j'en suis très content. Le gain de temps est considérable! On dirait que ça monte plus vite. C'est effectivement légèrement plus fort. Je le mets SUR la langue il ne faut pas le mettre ailleurs.ni dessous ni sur les cotés, ça a un gout mentholé vraiment pas désagréable comparé au sub classique! Je ne pense pas qu'on puisse le mettre en poudre, j'ai un gros doute. Après je ne pratique pas ce mode de conso mais je sais pas comment expliquer la forme tous ne va pas, la texture du truc c'est bon à mettre sur la langue quoi, puis hop ça fond, ça

monte..bref pour ma part je le coupe quand même en deux. Peut-être je passerais a 4 mg c'est un peu dommage.. Content de voir que vous été toujours réactifs! Je pense qu'ils sortiront d'autres dosages si ça marche bien ! Et j'ai rien payé c'est tout remboursé !

U en novembre 2018, expérience contrastée mais gain de temps indéniable !

Je viens de passer cette semaine à l'oropubré, je suis à 24mg mais j'étais à 24 en bupré classique avant. J'ai pas assez de recul pour apporter un témoignage sur le passage à l'orobupré, d'autant que ça correspondait à l'arrêt d'un "extra" d'une semaine à l'H, et que j'ai repris de la bupré beaucoup trop tôt (6h après mon dernier shoot d'héro..) Du coup j'me suis tapé une crise de manque foudroyante et carabinée (j'avais oublié qu'il fallait attendre d'être bien en keux avant de reprendre la bupré.. à ma décharge ça faisait plus de 10 ans que j'avais pas retapé de la came.. mais là j'risque plus d'oublier!!) Tout ça pour dire qu'au bout de 5 jours je recommence juste à sentir un peu l'effet de l'Orobupré (hormis que j'ai plus du tout de symptômes de manque depuis deux jours..) mais c'est pas le bien-aise total non plus. Du coup je vais attendre une semaine ou deux pour vous dire exactement ce que je pense de l'Orobupré ; en attendant, déjà effectivement ça fond en 30 sec sur la langue, et faut pas avaler pendant 2-3min. Déjà ça, ça change tout!! C'est vachement plus pratique, plus besoin de me lever 30 min plus tôt avant d'embaucher, pour le reste, mon ressenti, je vous en dirais plus d'ici une ou deux semaines.

Orobupré©, pour qui ?

Ce nouveau médicament dans la palette des MSO n'a pas officiellement d'indication spécifique par rapport aux formes sublinguales de buprénorphine haute dosage. Mais les témoignages recueillis auprès des professionnels de santé et des patients eux-mêmes permettent de décrire quelques situations-types dans lesquelles Orobupré© pourrait être proposé ou à l'inverse évité :

Sans aucun doute :

- Tout patient se plaignant de la prise sublinguale de buprénorphine (*goût, temps de dissolution...*) ou peu favorable à cette prise sublinguale en raison de la gêne qu'elle occasionne
- En cas de délivrance supervisée, l'intérêt de cette forme paraît évident
- Des patients addicts aux antalgiques pour lesquels Orobupré© est moins 'connuté' que Subutex©

A discuter au cas par cas :

- Des patients en attente d'un traitement par la méthadone, et n'ayant pas 'profité' du potentiel de la buprénorphine, pour des raisons de manque d'absorption lié à la forme sublinguale (*les 2 cas du Dr Jehanne sont assez intéressants à cet égard*)
- Pour des patients sniffeurs, souhaitant renoncer à cette pratique mais soucieux d'avoir une bonne disponibilité de la buprénorphine (*ce qui a pu les conduire au sniff*)
- Les patients sous buprénorphine sublinguale, à des dosages élevés, pour lesquels l'absorption de buprénorphine mérite d'être questionnée (*la prise sublinguale est-elle bien respectée ?*)
- Les non-répondeurs à une forme sublinguale de buprénorphine, ne souhaitant pas un traitement par la méthadone

A éviter :

- Les injecteurs de Subutex© ! Il semblerait que, selon les témoignages, l'injection soit douloureuse avec des sensations de brûlure, probablement en lien avec la présence de menthol. L'avantage de la dissolution rapide et l'absence de talc ou amidon de maïs auraient pu laisser penser à un intérêt en termes de RdR pour les injecteurs. Le souci de rendre cette forme acceptable par voie orale a contrarié cette aspiration... La méthadone semble être la meilleure option pour les injecteurs, à condition qu'ils en soient demandeurs.
- Les sniffeurs qui veulent continuer cette pratique. Là-aussi, les témoignages sont concordants. Il est très difficile de transformer le lyophilisat en poudre.
- Les patients qui sont 'bien' avec Subutex© ou génériques, avec une prise sublinguale correcte et qui ne comprendraient pas un changement de traitement...
- Les patients sans complémentaire ni mutuelle, Orobupré© ayant eu un SMR modéré, il n'est remboursé qu'à 30% au régime général, mais cela ne concerne que quelques patients.

La diffusion d'Orobupré©

La facilité avec laquelle nous avons obtenu des témoignages de nos lecteurs laisse penser que ce nouveau MSO est d'ores et déjà prescrit de façon courante. La firme que nous avons interrogée n'a pas souhaité nous communiquer ses ventes, probablement pour des raisons 'concurrentielles'.

Si on compare avec la diffusion de Suboxone© qui a mis plusieurs années avant d'atteindre un plafond de 2 à 3 000 patients (*et pour lequel il est très difficile d'obtenir des témoignages*), le sentiment est que ce médicament, rendant un service en termes de confort de prise et de biodisponibilité, devrait connaître un succès 'commercial' plus marqué que Suboxone©.

Mais rien n'est écrit à Bupréland, le pays où Subutex© est roi !

En guise de conclusion

L'arrivée d'un nouveau médicament de substitution opiacée est toujours bienvenue. Ces MSO s'adressent potentiellement à plus de 150 000 patients et disposer de plusieurs options de traitement pharmacologique est un avantage en soi.

Cette mise sur le marché d'Orobupré© a remis au goût du jour la question de la faible biodisponibilité de la buprénorphine, notamment par voie sublinguale, avec des taux d'absorptions faibles et variables selon les individus et les modalités de prise qu'ils observent.

Si le gain de biodisponibilité semble tangible, au regard des témoignages que nous avons recueillis et des données de la littérature, reprises dans l'avis de la HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT_16731_OROBUPRE_PIC_Ins_Avis2_CT16731.pdf, c'est surtout l'amélioration du confort de prise qui se manifeste le plus auprès des patients concernés.

Devant le constat que de très nombreux patients ont une prise non conforme de buprénorphine sublinguale, [*certaines l'avalent directement*], en lien avec l'inconfort de la prise sublinguale, **la mise en place d'Orobupré© permet de 'challenger' à la fois la posologie et les modalités de prise** et faire le point sur le traitement par buprénorphine : est-il correctement pris ? la buprénorphine est-elle adaptée ? un changement de forme peut-il induire des changements positifs ?... Y compris pour des patients suivant un traitement depuis des années et où la question de la prise n'a jamais été posée...

S'il est globalement plus prudent de baisser la posologie, pour les switchs buprénorphine SL vers Orobupré©, il est possible que dans certains cas, la posologie finale soit la même. Mais la tendance est quand même à une posologie plus basse après la titration, surtout si la prise en sublinguale (*10 minutes sous la langue, sans déglutir*) n'était pas respectée.

Les cas de sniffeurs de Subutex©, parce que cela leur paraît une alternative à la mauvaise biodisponibilité par voie sublinguale, est intéressant (*ou parce que cela paraissait impossible de garder un comprimé sublingual 10 minutes sous la langue*). Si le sniff de Subutex© est certainement plus fréquent que l'injection, tout en suscitant moins d'émotions, il n'en reste pas moins un mésusage, auquel certains patients souhaitent mettre fin. Dans ce cadre, un essai d'Orobupré© sur quelques jours peut être une bonne option.

Ceux qui pouvaient penser que ce nouveau médicament de substitution avait une voie toute tracée pour les mésuseurs, et en particulier les injecteurs, compte-tenu de sa dissolution ultra-rapide, seront déçus. Orobupré© semblent plus adaptés pour les patients prenant correctement leur traitement et souhaitant améliorer leur confort de prise. Les cas d'injections douloureuses avec sensation de brûlure devraient dissuader rapidement les injecteurs de 'tester' Orobupré©.

Si cela se confirme, la présence au marché noir d'Orobupré© devrait être limitée, comme cela fût le cas pour les génériques. Mais les ressorts du marché parallèle sont imprévisibles.

Quant aux sniffeurs qui veulent continuer cette pratique, ils sont vraisemblablement ceux qui retournent à Subutex©, plus facile à réduire en poudre qu'Orobupré©. La solution d'une prescription mixte, Subutex© + Orobupré© pour faire reculer progressivement le sniff, mise en place par certains confrères, mérite d'être tentée.

Par ailleurs, la peur du changement reste un frein au switch sublingual vers Orobupré©, plus encore chez les patients que chez les médecins. Certains confrères qui prescrivent Orobupré© font une deuxième ordonnance de Subutex© ou génériques pour rassurer leurs patients. Cela met à mal la notion de non-interchangeabilité mais permet un switch en douceur.

Enfin, l'absence de petits dosages (1 mg ou 0,4 mg, voire 0,2 mg pour les fins de traitements) est un handicap pour Orobupré©. Souhaitons que la firme ne se repose pas sur ses 2 seuls dosages ! Mais, en attendant, il est possible de co-prescrire des bas dosages de buprénorphine SL avec Orobupré© pour être au plus près de la posologie optimale, propre à chaque patient. C'est toujours ça de pris, si une partie des médicaments est plus confortable à prendre. Les AMM l'autorisent !

Liens d'intérêt :

Dans le cadre de cet article, les auteurs n'ont aucun lien d'intérêt avec les firmes concernées par les médicaments cités (Camurus, Indivior, Ethypharm, Bouchara-Recordati et firmes commercialisant des génériques de buprénorphine).

En 2019 :



Liberté et santé
Entre parcours et trajectoires

Quelles confidences ? Quelles confiances ? Quelles alliances ?
9^{èmes} journées nationales - 13 & 14 juin 2019
Palais des congrès - Perpignan

FÉDÉRATION
ADDICTION
Prévenir l'Addiction aux drogues | Soigner

Opiïdes et risques addictifs

Quelle est la situation en France ? Que faire pour limiter les risques ?

Dr Stéphane ROBINET, Strasbourg (67), Pr Alain SERRIE, Paris (75),
Dr Nolwenn ASTRUC, Brest (29)

Introduction

La prise en charge de la douleur a enregistré, au cours des décennies précédentes, des progrès considérables. Sur le plan médicamenteux, la palette proposée a évolué de façon quasi-exponentielle surtout pour les opioïdes forts. Mais, un sentiment d'opiphobie, parfaitement bien relaté dans un e-dito de la revue Le Flyer dès octobre 2015 (1), en lien avec une situation épidémique hors-norme en Amérique du Nord, s'installe en France, créant un frein à la prescription d'opioïdes forts. Les craintes sont celles d'abus, de mésusage et de risque addictif liés à ces traitements, en particulier dans les douleurs chroniques non cancéreuses. Les taux de guérison et de survie s'améliorant dans le cancer, la crainte du risque addictif gagne aussi la douleur cancéreuse, dans une moindre mesure cependant.

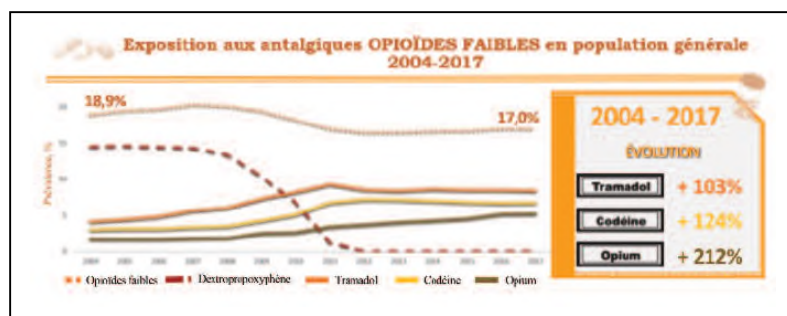
La situation en Amérique du Nord... et en France

La situation en Amérique du nord a fait l'objet de nombreux articles ces derniers mois et la 'crise' a atteint des proportions incroyables, avec plus de 64 000 décès en 2016 par overdose d'opioïdes, dont plus de la moitié des cas est liée à une prescription d'opioïde antalgique (2).

La crise nord-américaine est largement médiatisée en France, alors que la situation y est sans commune mesure. Cette surmédiatisation, parfois grand public, vulgarisée parfois à l'extrême, n'induit-elle pas une peur disproportionnée à l'égard des opioïdes forts ? Il serait pourtant regrettable que la prise en charge de la douleur recule dans notre pays pour une crise dont les déterminants sont absents de la réalité hexagonale.

Notons, par exemple des conditions de prescription et de délivrance bien différentes des 2 côtés de l'Atlantique, mais aussi un meilleur contrôle, en France, de la publicité en faveur des médicaments et l'impossibilité pour une firme de faire de la publicité auprès du grand public (*comme l'ont largement fait des firmes comme Purdue-Mundipharma en faveur de l'oxycodone en Amérique du Nord*). Nous pourrions également ajouter une plus grande méfiance 'naturelle' des professionnels de santé français et des patients vis-à-vis des opioïdes forts.

Cela est moins le cas avec les opioïdes faibles (*tramadol, codéine, opium*), auxquels la population française est très exposée. 17% des français ont ainsi eu au moins une prescription d'opioïde faible en 2017 (3). Nous savons pourtant que ces derniers présentent les mêmes risques addictifs que les opioïdes forts, mais médecins et patients s'en méfient moins (4).



Abus, mésusage, addiction : de quoi parle-t-on ?

Il existe de nombreux termes utilisés pour qualifier les utilisations médicales ou non médicales de substances psychoactives dont les analgésiques opioïdes font partie.

- **L'abus** signifie une prise de doses supérieures à celles prescrites, pour obtenir des effets psychoactifs majorés (*relaxation, sédation, défonce ou encore soulagement plus efficace de la douleur, etc.*).

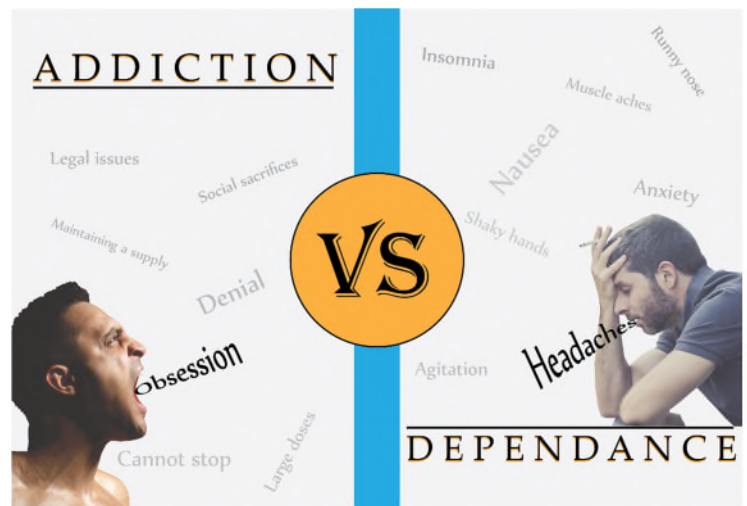
- **Le mésusage** qualifie une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du médicament concerné. L'injection ou le sniff sont des exemples de mésusage. Il en est de même pour l'utilisation en dehors du cadre de l'AMM (*utilisation dans la douleur rhumatologique d'un médicament dont l'indication est restreinte à la douleur cancéreuse*) ou l'usage récréatif (*ou encore la soumission chimique*). Le mésusage peut donc être le fait du patient et/ou du médecin prescripteur.
- **L'addiction**, quant à elle, est un mode d'utilisation inadapté qui conduit à une altération du fonctionnement ou implique une souffrance cliniquement significative. Le DSM 5 (*Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder, 5^{ème} édition*) propose 11 questions, dont la réponse positive à plus de 2 d'entre elles, suggère fortement le diagnostic d'addiction. Parmi les critères, l'existence d'un « craving » apparaît de plus en plus comme un élément central de l'addiction (*une envie irrésistible de consommer la substance*). La perte de contrôle est, elle-aussi, un élément-clé du diagnostic, qu'on ne retrouve pas forcément dans la dépendance.
- On peut encore citer le terme **toxicomanie**, encore très utilisé, y compris dans le milieu professionnel. C'est un terme ancien (*fin du 19^{ème} siècle*) qui ne recouvre aucun diagnostic précis et dont l'usage a pour seule conséquence de stigmatiser celui qui le porte (*le toxicomane, a fortiori le 'toxico'*). Ce terme devrait être banni définitivement des propos et écrits, tant dans le milieu de la douleur que dans celui des spécialistes de l'addiction. Il n'est d'aucune aide pour le diagnostic, et encore moins pour la prise en soin.

Il y a trop souvent une confusion entre dépendance et addiction et l'absence de distinguo entre les 2 notions peut générer des prises en soin inutiles ou, à l'inverse, amener à mésestimer une vraie souffrance.

- **La dépendance**, bien différente de l'addiction, est définie généralement par l'existence d'un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du médicament. Si elle peut toucher de nombreux patients qui ont pris des morphiniques au long cours, elle est dans la plupart des cas réversible avec une décroissance lente et raisonnée, sans conséquence pour la santé des patients.

A nouveau, l'apparition d'un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal d'un traitement antalgique opioïde est le signe d'une dépendance quasi-physiologique, liée à l'exposition plus ou moins longue et une adaptation de l'organisme à ces substances exogènes. **En aucun cas, la dépendance seule est le signe d'une addiction.** Il paraît important d'informer les patients de la différence entre dépendance et addiction et du risque assez important pour la première (*mais sans grand péril*) et moins fréquent pour la seconde.

En effet, si le risque addictif existe, quelle que soit la substance, il n'est heureusement pas systématique et tous les individus exposés aux opioïdes (*comme à l'alcool*) ne deviennent pas addicts, encore moins 'toxicos'.



Il est habituel de considérer que l'addiction survient quand plusieurs facteurs se conjuguent :

- **Le produit** d'abord. Sa pharmacocinétique (*rapidité et durée d'action*), son action sur l'organisme, son mode d'administration (*voie orale, fumé, injecté, sniffé...*), son statut social (*illicite, légal voire socialement intégré*) et son potentiel hédonique jouent également un rôle. En résumé, le pouvoir addictogène des substances n'est pas le même pour toutes, indépendamment des dangers respectifs que leur consommation occasionne.

- **L'environnement** conditionne lui-aussi le risque addictif. Une désinsertion sociale (*chômage par exemple*), l'absence de liens familiaux ou amicaux ou l'appartenance à un groupe où l'usage de substances psychoactives est la règle, constituent un environnement à risque pour l'individu.
- **Les individus** eux-mêmes n'ont pas les mêmes facteurs de vulnérabilité ou de protection vis-à-vis de l'addiction. La prédisposition génétique, à elle-seule, est un facteur de risque pour passer d'une consommation répétée à une addiction. L'existence des troubles psychiatriques ou psycho-pathologiques est également incriminée à juste titre dans le risque addictif.
- **Le ressenti des effets** psychotropes d'une substance (*soulagement, plaisir, aversion...*) conditionne également l'entrée dans un mode répétitif ou non, pouvant aboutir à une addiction ou un abandon de la prise.

Connaître ces notions d'addictologie et les facteurs de risques qui suivent pourrait être fort utile pour les médecins prescripteurs et bénéfique pour leurs patients.

L'utilisation de l'Opioid Risk Tool

L'interaction d'un individu avec une substance (*et son environnement*) conditionne en grande partie le risque addictif auquel il est exposé. Dans le cadre d'une prescription d'un opioïde analgésique, il semble désormais incontournable, dans sa pratique clinique, de s'appuyer sur un questionnaire structuré et validé permettant d'évaluer ce risque ou au moins, de s'inspirer des questions qui y sont compilées.

L'Opioid Risk Tool a l'avantage de mesurer le risque d'abus et de mésusage pouvant conduire à une addiction avec une série de 10 questions (assez) simples. Selon le sexe, le nombre de points est variable pour certains items. Cet outil a été conçu et validé par une équipe américaine (5) et repris par une équipe canadienne dans le cadre de recommandations professionnelles. Il est désormais diffusé en France.

Les questions concernent en premier lieu **les antécédents familiaux d'abus d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments** sur ordonnance. En second lieu, l'attention est portée sur **les antécédents personnels d'abus de ces mêmes substances**. Ces antécédents personnels d'abus vont compter pour beaucoup dans le score final (*3 à 5 points par item, dont notamment 5 points pour l'antécédent d'abus de médicaments sur ordonnance, homme ou femme*).

Antécédent familial d'abus d'une substance :			Antécédent personnel d'abus d'une substance :		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Alcool	1	3	Alcool	3	3
Drogues illicites	2	3	Drogues illicites	4	4
Autre	4	4	Médicaments d'ordonnance	5	5
Âge (sujet de 16 ans à 45 ans)			TROUBLE PSYCHOLOGIQUE		
	1	1			
	Femme	Homme		Femme	Homme
Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance	3	0	Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie	2	2
			Dépression	1	1
Score :			Score :		

Puis viennent l'âge, les antécédents d'abus sexuels avant l'adolescence (*particulièrement importants chez la femme*) et la psychopathologie.

Selon le score obtenu, le risque d'abus et de mésusage sera qualifié de 'faible' à 'élevé':

- Score < 3 : patient à faible risque
- Score compris entre 4 et 7 : patient à risque modéré
- Score > 8 : patient à risque élevé

Cet outil n'a pas pour objectif de contre-indiquer la prescription d'un opioïde, si l'indication est posée. Sur le plan éthique, ne pas prescrire un opioïde (*en l'absence d'alternative valable*) à un patient présentant une douleur sévère sous prétexte d'un risque addictif est très 'discutable'. Par contre, cela impose d'être vigilant et incite à prendre des précautions, comme par exemple :

- **Eviter absolument les fentanyl transmuqueux**, sauf indication indiscutable, et préférer les formes à libération prolongée plutôt qu'immédiate pour les autres opioïdes.
- **Adapter la posologie au strict besoin du patient "ni trop, ni trop peu"**. Une posologie insuffisante, outre le fait qu'elle ne soulagera pas le patient, pourrait le conduire à un abus. Il en prendra plus que le prescripteur ne l'a envisagé ou il lui en demandera plus. On parle alors de pseudo-addiction. Dans le pire des cas, le patient pratiquera un 'shopping médical' qui ne lui évitera pas de devenir accro. La relation médecin-patient n'en sortira pas renforcée.
- **S'assurer de la prise en charge de comorbidités psychiatriques ou sociales** qui sont autant de passerelles pouvant mener à l'addiction.
- **Recourir à une délivrance fractionnée** : quelques jours de traitement plutôt que plusieurs semaines. L'addiction ayant comme corollaire une perte de contrôle de la consommation, il semble imprudent de prescrire 28 jours de traitement à un patient pour lequel on aura estimé que le risque addictif est élevé.
- **Tenir compte des spécificités de chaque molécule**. S'il s'avérait que l'oxycodone était plus addictive que la morphine, comme cela semble le cas (9), et que l'expérience des cliniciens devait le confirmer, alors il faudrait préférer la seconde dont le recul dans son usage semble moins problématique. Les pays les plus 'en crise' avec les opioïdes analgésiques en termes d'addiction et d'overdose sont ceux qui ont vu la diffusion de l'oxycodone être la plus spectaculaire (*USA, Canada, Australie*).
- **Ne pas se retrancher vers une prescription plus large des opioïdes faibles** (*codéine, tramadol, opium*). Si effectivement certains médecins limitent leur prescription d'opioïdes analgésiques à ces médicaments dits de palier 2, il n'y a aucune preuve que ceux-ci soient moins addictogènes que des opioïdes forts. Le mensuel Prescrire, connu pour son indépendance vis-à-vis des firmes pharmaceutiques, concluait dans une revue de la littérature (4) : « *il n'est pas établi que, à efficacité antalgique équivalente, un opioïde 'faible' expose à un moindre risque de dépendance et d'addiction que la morphine à doses faibles* ».

Quelles précautions prendre pour éviter qu'un scénario à l'américaine se produise chez nous ?

En premier lieu, ne pas reproduire les erreurs que les Autorités de Santé de ces pays, FDA en tête, ont commises.

Avant que tout le monde ne prenne conscience du drame qui se jouait aux Etats-Unis, il aura fallu attendre que le nombre de décès par overdose d'opioïde dépasse celui des accidentés de la route ou par arme à feu. Il a fallu aussi que des (méga-) stars comme Prince ou Philippe Seymour Hoffman décèdent d'une overdose par opioïde antalgique. Il a fallu enfin que la littérature et le cinéma américain émaillent leurs scénarios de personnages complètement insérés, souvent blancs, parfois professionnels de santé, mais accro à l'« Oxy » ou à d'autres opioïdes antalgiques.

Alors, comment éviter la « Crise Française des Opioïdes » que de nombreux journalistes prédisent sur le mode « La France a peur ! », plus vendeur et créateurs de « buzz » qu'une information rationnelle et raisonnée ?

La création de l'OFMA (*Observatoire Français des Médicaments Antalgiques*), animée par le Pr Nicolas Authier et créé en 2017 a été une excellente nouvelle. Cet observatoire publie très régulièrement des études très intéressantes sur la consommation des antalgiques opioïdes et les conséquences sur les populations exposées. Elles permettent d'avoir une vision plus scientifique de la situation française éloignée des scénarios catastrophes journalistiques. Il y a en France quelques centaines de décès par antalgiques recensés dans les dispositifs de surveillance. Sans faire de comparaison approximative, l'alcool tue près de 50 000 personnes chaque année. Nous avons en France déjà notre « crise », 5 à 6 fois plus mortelle que la crise américaine des opioïdes compte-tenu du différentiel de population. La différence de traitement médiatique et d'intervention publique est elle-aussi sans commune mesure...



A côté de la formation des professionnels de santé et de l'information aux patients et d'autres mesures proposées par les Autorités de Santé, nous proposons ici 3 solutions simples, applicables rapidement et qui nous semblent de nature à participer à l'évitement de la catastrophe sanitaire vécue outre-Atlantique :

Utiliser de façon optimale les médicaments non opioïdes, notamment le paracétamol et les AINS comme l'ibuprofène

Il suffit d'aller sur les blogs et autres sites web ou de rencontrer quelques patients dans les centres de soins et cabinet de médecine, pour entendre ces histoires de patients non soulagés par 500 mg de paracétamol deux fois par jour ou 200 mg d'ibuprofène deux fois par jour et qui sont passés très (trop) vite au tramadol ou au Codoliprane®, voire Izalgi®, très à la mode pour cause de promotion active. Il paraît raisonnable, avant la prescription d'opioïdes faibles, d'essayer une posologie efficace et sûre de ces deux médicaments. La posologie de paracétamol peut aller jusqu'à 3 à 4 g par jour (*1 g par prise maxi*) et celle de l'ibuprofène jusqu'à 1 200 mg (*400 mg par prise*), même s'il est raisonnable de démarrer le traitement en deçà. Il est même possible d'associer les 2 molécules.

Une des raisons pour lesquelles l'épidémie d'addiction s'est installée aussi facilement aux Etats-Unis est que l'oxycodone a pris la place d'antalgique de premier recours dans les armoires à pharmacie. Il ne s'agirait pas de remplacer le paracétamol dans les armoires à pharmacie française par du tramadol ou Izalgi®. Il faut rappeler que 17% de la population française a eu au moins une prescription d'opioïdes faibles en 2017, ce qui paraît énorme (3).

Là-aussi, les professionnels de santé ont pu être alertés de façon excessive sur les dangers du paracétamol ou de l'ibuprofène. La prescription trop précoce de tramadol, de codéine ou d'opium, associés dans la plupart des cas à du paracétamol, avant la prescription à des doses efficaces et sûres de paracétamol ou d'ibuprofène seuls, voire les deux associés, n'est sûrement pas la bonne alternative en termes de sécurité sanitaire.

Interdire les bonus basés sur les ventes aux représentants médicaux des firmes qui mettent à disposition des médicaments avec des potentiels d'abus, d'addiction et de mésusage

Le succès de certains médicaments antalgiques opioïdes, à l'étranger comme en France, est en partie lié à l'agressivité de certaines firmes et l'octroi de généreux bonus pour ceux qui dépassent leurs objectifs de ventes de boîtes (6) ! Il paraît urgent d'imposer aux firmes une information de qualité sur les médicaments à risque d'abus, d'addiction ou encore de mésusage, complètement déconnectée d'objectifs commerciaux, pouvant inciter des 'chasseurs de primes' à promouvoir la vente de leurs médicaments plutôt que le bon usage. Même si une firme affiche un code éthique auprès des Autorités de Santé, elle n'empêchera jamais ses propres représentants, primés sur des volumes, de s'asseoir sur des messages visant à la prudence lors de la prescription. Cette règle devrait concerner en priorité les médicaments antalgiques opioïdes, les médicaments de substitution opiacée, et toutes les substances potentiellement addictives. A vrai dire, elle pourrait à terme concerner l'ensemble des médicaments remboursés par la solidarité nationale !

Ne plus rembourser les prescriptions de fentanyl transmuqueux en dehors de leurs indications de l'AMM

Les fentanyl transmuqueux sont apparus il y a plus de 10 ans. Chaque année, de nouvelles présentations ont été promues très activement auprès des professionnels de santé. Dans près de la moitié des cas, ils sont prescrits en dehors des indications de l'AMM qui sont, rappelons-le, le traitement des accès paroxystiques (ADP) chez les patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour les douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Il paraît assez facile de ne plus rembourser les patients sans ALD et sans traitement de fond associé, en prévenant le médecin du danger de la prescription de médicaments extrêmement addictifs, en lien avec une pharmacocinétique proche de celle du crack (*pic rapidement atteint, élevé et de courte durée*), qui est le modèle de la substance addictive par excellence.

Ce n'est pas l'utilisation en tant que traitement des douleurs liées aux soins qui est visée ici, bien qu'il existe des alternatives comme l'oxycodone ou la morphine à libération immédiate (*Oxynorm®*, *Sevredol®*, *Actiskenan®*), équivalents, dont le seul inconvénient est qu'il leur faut 30 minutes à 1 heure avant d'agir (*il faut donc planifier la prise avant le soin douloureux*).

Cette utilisation hors-AMM n'est pas celle qui pose le plus de problèmes. C'est bien la prescription des fentanyl transmuqueux dans des douleurs chroniques non cancéreuses, migraines, fibromyalgies, lombalgies chroniques, etc... qui peut engendrer des comportements addictifs d'installation très rapide et très difficile à prendre en soin.

Et, ce qu'il ne faut sûrement pas faire

Ne pas commettre les mêmes erreurs, comme celles commises ailleurs. Devant l'urgence sanitaire aux États-Unis, les Autorités de Santé ont accepté des solutions proposées par les mêmes firmes que celles qui avaient leur part de responsabilité dans la crise. La mise sur le marché d'une forme non détournable d'Oxycontin® a eu un effet désastreux sur le nombre de décès par overdose (7).

How the Reformulation of OxyContin Ignited the Heroin Epidemic

Dès 2015, depuis la France, on pouvait imaginer un tel scénario (10). Cette mise sur le marché aventureuse, les restrictions drastiques et les appels catastrophés à la non-prescription, voire à la déprescription des opioïdes analgésiques, ont ainsi conduit à multiplier par 2 le nombre d'overdoses en 2 ans. L'arrivée sur le marché d'une héroïne mexicaine de piètre qualité coupée par des fentanylloïdes la rendant plus attractive et le manque d'offre de soins en substitution opiacée, notamment pour les patients devenus 'addicts' de leur oxycodone et autres antalgiques comme le Vicodin® (hydrocodone), ont apporté leur pierre à ce sombre édifice.

Conclusions

La lecture récent d'un article publié dans la Revue de médecine interne, « La crise des overdoses américaines : une menace pour la France » (11) nous a incité à la rédaction de cet article. Les auteurs concluent par « ...la meilleure réponse pour réduire la prévalence des overdoses reste la prévention. Elle doit s'effectuer à plusieurs niveaux et reposer sur l'usage raisonné des opioïdes, l'éducation des patients et le dépistage des troubles de l'usage des opioïdes ». Nous partageons les conclusions des auteurs.

La crise des overdoses américaines : une menace pour la France ?

The American opioid overdose crisis: A threat for France?

D. Vodovar^{a,*,b,c,d,e}, J. Langrand^{a,b,c}, N. Tournier^d, B. Mégarbane^{b,c,e,f}

Fort heureusement, en dehors de situations très à risques, l'addiction aux opioïdes analgésiques ne concerne qu'un petit nombre d'individus. Elle résulte de la conjonction de plusieurs facteurs : individus (*plus ou moins vulnérables*), substance (*plus ou moins addictive*) et environnement (*plus ou moins favorisant*). Elle survient principalement lors d'une prescription mal évaluée, ou d'une indication non conforme aux recommandations des Sociétés Savantes.

Pour ceux qui présentent des vulnérabilités individuelles et un risque de mésusage ou d'abus, elles sont identifiables à l'aide d'un outil simple comme l'Opioid Risk Tool. Il permet de faire des choix, limitant alors le risque d'installation d'une addiction. En particulier, le choix de molécules ou de galéniques dont on pressent ou suppose qu'elles sont moins à risque.

Mais d'autres mesures peuvent être prises. Elles concernent le remboursement des fentanyl transmuqueux en dehors de leurs indications. Les firmes doivent être également mises à contribution en supprimant toutes rémunérations variables basées sur des ventes, incompatibles avec une information scientifique de qualité en faveur du bon usage.

Et, enfin, la promotion du bon usage des antalgiques non opioïdes, les fameux « palier 1 », doit être renforcée comme l'a fait l'OFMA récemment (8). Pour les 2 premières mesures, il suffit d'une volonté politique au plus haut niveau, comme celle qui s'est manifestée à l'occasion du retrait de la codéine en vente libre à l'été 2017.

Et, bien sûr, la prise en charge de la douleur doit rester une priorité.

Dans tous les cas le soulagement de la douleur doit rester une préoccupation centrale. La persistance de douleurs chez des patients devenus dépendants est fréquente. On doit autant prendre en charge les douleurs chez des patients déjà usagers de drogues et dépendants des opiacés que prendre en charge la dépendance ou l'addiction de patients initialement douloureux.

L'évaluation la plus précise possible de l'étiologie de la douleur et ses caractéristiques temporelles (*quand, chronique ou aigue...*) ainsi que l'évaluation du risque addictif doit rester la pierre angulaire des prises en soin avant même la prescription.

Quel que soit le cas de figure, un sevrage brutal et une prise en charge non empathique peuvent conduire à une rupture de soin, une automédication, du nomadisme médical et, au bout du compte, le risque d'une aggravation de l'addiction.

Bibliographie :

- (1) Robinet S. Benslimane M. E-dito du FLYER: Addiction aux opioïdes analgésiques, sommes-nous américains ?. Oct. 2015 (5). En ligne : http://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/e-dito_5.pdf
- (2) <http://sante.lefigaro.fr/article/aux-etats-unis-les-opioides-tuent-plus-que-les-armes-a-feu/>
- (3) Chenaf et al. Prescription opioïd analgesic use in France : Trends and impact on morbidity-mortality. European Journal of Pain 2018.
- (4) 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.
- (5) Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioïd treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. Pain Med 2005;6(6):432-42.
- (6) <https://www.motherjones.com/politics/2018/05/i-was-directed-to-market-oxycotin-a-purdue-pharma-rep-tells-how-he-was-paid-to-push-opioids/>
- (7) Evans et al. How the Reformulation of Oxycotin Ignited the Heroin Epidemic. Research Briefs in Economy Policy; aug 15, 2018. <https://object.cato.org/sites/cato.org/files/pubs/pdf/research-brief-126.pdf>
- (8) <http://www.ofma.fr/wp-content/uploads/2018/11/BUMA-Bon-usage-des-antalgiques-Version-impression-A5.pdf>
- (9) Sichère et al. Opioïdes et risques addictifs, comment les prévenir ? Douleurs ; 2017 (18).
- (10) https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/e-dito_4.pdf
- (11) Vodovar et al. La crise des overdoses américaines : une menace pour la France ? La Revue de médecine interne ; 2018. 10. 389

Douleurs chroniques chez les patients alcoolodépendants: pour une clinique de la réhabilitation en addictologie

Pr Benjamin ROLLAND, CH Le Vinatier (69)

Dans une étude portant sur 451 patients alcoolodépendants, des auteurs de l'Université de Floride retrouvent une prévalence des douleurs chroniques de plus de la moitié (53,7%) des participants, avec une nette prédominance chez les femmes (62,6% de douleurs chroniques) par rapport aux hommes (47,4%)¹.

Characterizing chronic pain and alcohol use trajectory among treatment-seeking alcoholics

Jeff Boissoneault^{a,*}, Ben Lewis^b, Sara Jo Nixon^b

^a Department of Clinical and Health Psychology, University of Florida, PO Box 100165, Gainesville, FL 32610, United States

^b Department of Psychiatry, University of Florida, PO Box 100256, Gainesville, FL 32610, United States

Les patients qui rapportaient des douleurs chroniques recevaient beaucoup plus fréquemment des prescriptions d'opioïdes. Ils présentaient des taux plus importants de dépression et d'anxiété. Enfin et surtout, la sévérité de la douleur était associée à un écart plus important entre le début de l'alcoolodépendance et le début de la prise en charge addictologique.

Comme souvent, ces résultats sont à prendre avec précaution, car il s'agit des données issues d'une seule étude, et qui plus est américaine, avec tout le contexte outre-Atlantique de crise des opioïdes, situation bien connue des lecteurs du *Flyer*. Néanmoins, même si les taux de douleurs chroniques sont ici particulièrement élevés, ils ne choqueront probablement pas vraiment les soignants français, qui auront sûrement fait le constat empirique que ce problème existait chez nombre de leurs patients.

Au delà des taux retrouvés, cette étude est illustrative à plusieurs titres des évolutions récentes de l'approche des patients en addictologie. D'abord, les résultats sont en parfaite cohérence avec le concept de « **diagnostic duel** ». Alors que le terme de « *comorbidités* » renvoie à une simple addition de troubles, le concept de « diagnostic duel » va plus loin.



Il postule qu'en cas d'association entre un trouble psychiatrique et un trouble addictologique, ici en l'occurrence l'association « alcoolodépendance + dépression », le tout est supérieur à la somme des parties.


Le diagnostic duel « *alcoolodépendance + dépression* » est plus sévère que l'addition d'une alcoolodépendance et d'une dépression. Il est plus sévère car il est plus souvent associé à d'autres troubles addictologiques ou psychiatriques², mais aussi à des troubles non-spécifiques dont les douleurs chroniques font partie (voir plus loin). Les résultats de cette étude américaine sont donc en phase avec le concept de « diagnostic duel », qui s'impose tout doucement chez les soignants comme un concept utile et pertinent dans l'évaluation des patients, et la description fine de leurs particularités cliniques.

Au-delà des douleurs chroniques, c'est aussi la question de l'évaluation des troubles fonctionnels dans leur ensemble que cette étude vient illustrer. Les patients atteints d'addiction, encore plus ceux atteints de diagnostics duels, sont souvent envahis de plaintes fonctionnelles non-spécifiques : troubles du sommeil, douleurs, troubles de l'alimentation, troubles sexuels, et plus globalement encore atteintes diffuses de la qualité de vie^{3,4}.

Ces plaintes sont parfois survolées dans l'évaluation clinique, notamment l'évaluation initiale, alors qu'elles constituent parfois le cœur de la demande de soins des patients, et qu'elles devraient donc jouer un rôle motivationnel fondamental dans le cheminement qui sera construit avec le patient vers l'atteinte de ses objectifs individuels.

Les objectifs d'arrêt ou de réduction des usages, ce sont des objectifs addictologiques qui sont bien sûr importants à définir et à atteindre. Les objectifs d'amélioration fonctionnelle, d'amélioration du sommeil, de l'humeur, de l'équilibre alimentaire et de l'activité physique, de la qualité de vie en générale, ce sont les objectifs de réhabilitation qui succéderont aux objectifs addictologiques une fois que ceux seront atteints, ou même primeront sur eux si ceux-ci ne sont pas atteints.

Dans une autre étude récente, il était montré que c'était dans les six mois qui suivaient l'arrêt de l'alcool chez les sujets atteints d'alcoolodépendance, que survenait un effondrement de l'estime de soi et du ressenti de qualité de vie ⁵. Retour au réel une fois que les brumes de l'alcool se sont dissipées ?

	<h2>HHS Public Access</h2> <p>Author manuscript <i>Alcohol Clin Exp Res.</i> Author manuscript; available in PMC 2019 April 01.</p>
<h3>BEYOND ABSTINENCE: CHANGES IN INDICES OF QUALITY OF LIFE WITH TIME IN RECOVERY IN A NATIONALLY-REPRESENTATIVE SAMPLE OF US ADULTS</h3>	
<p>John F. Kelly, PhD¹, M. Claire Greene, MS², and Brandon Bergman, PhD¹</p>	
<p>¹Recovery Research Institute, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, 151 Merrimac Street, Boston, MA 02114</p>	
<p>²Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 624 North Broadway, Baltimore, MD 21205</p>	

Peut-être, mais illustration surtout que l'évaluation clinique fine et la prise en charge personnalisée ne s'arrêtent pas avec l'arrêt de l'alcool. Elles ne font au contraire que commencer. L'évaluation fonctionnelle est donc l'une des briques d'une clinique moderne de l'addictologie, une clinique qui ne s'arrête pas aux seuls usages de substance, mais propose au sujet une approche de sa globalité, car l'addiction n'est pas qu'une pathologie des usages, mais aussi de la globalité fonctionnelle du sujet.

Bibliographie :

1. Boissoneault J, Lewis B, Nixon SJ. Characterizing chronic pain and alcohol use trajectory among treatment-seeking alcoholics. *Alcohol*. 2018;75:47-54.
- 2.. Buckley P. Prevalence and consequences of the dual diagnosis of substance abuse and severe mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67:5–10.
3. Bosma-Bleeker MH, Blaauw E. Substance use disorders and sexual behavior; the effects of alcohol and drugs on patients' sexual thoughts, feelings and behavior.
4. Saatcioglu O, Yapici A, Cakmak D. Quality of life, depression and anxiety in alcohol dependence. *Drug Alcohol Rev*. 2008; 27(1):83-90.
5. Kelly JF, Greene MC, Bergman BG. Beyond Abstinence: Changes in Indices of Quality of Life with Time in Recovery in a Nationally Representative Sample of U.S. Adults. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018; 42(4):770-780.

La morphine : « je t'aime, moi non plus »

Dr Patrick GINIES, Responsable du département douleur au CHU de Montpellier

6000 ans que la morphine fait peur, mais 6 000 ans qu'elle soulage la douleur de l'humanité

Cette contradiction est éternelle justement parce que la morphine est puissante mais que la douleur des hommes est effrayante. La morphine rappelle que souvent le corps humain est dans la torture mais qu'un élixir capable de le soulager existe. Donc la morphine est puissante autant que la douleur est fréquente.

Cette puissante action de la morphine contre la douleur a toujours fait peur au pouvoir temporel ou spirituel, car la douleur est souvent utilisée pour soumettre ou terroriser. Même dans le développement personnel de notre corps ou de notre psychisme, la douleur nous a façonnés. Il y a donc beaucoup de résistance face à cette substance qui a une si forte interaction avec notre corps, notre cœur et notre esprit.



Dans les douleurs après une opération, suite au cancer, en fin de vie, après un accident, ou encore pendant les guerres, la morphine est toujours une des armes les plus importantes pour soulager.

Ses bienfaits ont permis des améliorations du bien être que nous avons oubliées, tant elles sont considérées comme normales et acquises.

Les dérives des sociétés anglo-saxonnes

Ce phénomène a amené certaines sociétés, surtout anglo-saxonne, à la fin du 20^{ème} siècle, à croire que toutes les souffrances, pas seulement physiques, mais aussi psychiques et sociales, pouvaient être annihilées par la prise de médicaments morphiniques, sans limite.

« En ces temps « moderne », la douleur et la souffrance sont dépassées, anachroniques, ringardisées. » pensent certains avec beaucoup de suffisances.

Ainsi, aux Amériques, s'est ouvert le torrent de la prescription des morphiniques, à cause des laboratoires poussés par l'argent, des politiques recherchant le calme des citoyens, des médecins ne voulant plus se poser le problème de la souffrance globale et unique de chaque patient. **Le résultat : 72 000 décès par an, causés par un mauvais usage de ces formidables médicaments, sur des hommes et des femmes trompés.**

En France, une prescription encadrée

En France, jamais la prescription n'a été débridée. Elle a toujours été encadrée : carnet à souche puis ordonnances sécurisées, contrôle des pharmaciens, formation des médecins, etc.

En 2017, les études scientifiques et les tutelles estiment autour de 200 les décès liés aux morphiniques en France. Le suivi épidémiologique est maintenant possible et il doit alerter tous les professionnels impliqués.

Depuis 40 ans, les médecins et les infirmières se battent contre la douleur pour qu'elle ne soit pas « normale » comme trop de soignants et de patients le croyaient il y a quelques décennies.

Des protocoles précis existent, ils sont enseignés, ils encadrent la prescription, les règles de délivrance des morphiniques, les posologies, les durées et surtout les types de douleur relevant de la morphine et des opioïdes en général, les moments de la maladie ou il faut un opioïde et les différentes formes de médicament à base de morphiniques.

Les centres de la douleur avec les médecins de la douleur, les médecins anesthésistes, les cancérologues, les médecins des soins palliatifs, les médecins urgentistes, les médecins réanimateurs ont mis **des décennies pour améliorer les protocoles antalgiques et les faire comprendre et accepter aux patients et aux familles.**

Depuis 20 ans, **les recommandations dites de LIMOGES**, de la **société française d'étude et de traitement de la douleur** et de la **société française de rhumatologie**, ont diffusé des règles de bonnes pratiques:

- Avertir le patient de la prescription d'un médicament morphinique
- Avoir un seul médecin prescripteur
- Adapter la dose de morphinique à l'intensité de la douleur physique
- Contrôler la tolérance et évaluer l'efficacité de façon rapprochée
- Dépister les personnes et les situations où la dépendance, la toxicomanie, le mauvais usage peuvent survenir
- Savoir arrêter un traitement insuffisamment efficace
- Prévenir les effets secondaires indésirables

USA/France : des situations très différentes, mais une nécessité d'informations et de recommandations

Les émissions d'information ont raison de souligner les risques de détournement, de mauvais usage, de dévoiement marchand et scientifiquement trompeur de messages simplistes tels : « *Contre toutes les douleurs, il y a un morphinique qui vous soulagera* » et « *par n'importe quelle dose et n'importe quelle durée* ». Le grand public doit être lucide sur un médicament que nous serons presque tous un jour susceptible d'avoir pour soulager notre douleur de fracture, de prothèse totale de genou, de cancer, ou autre.

Mais les déviations de prescription aux USA furent sans communes mesures à la situation médicale et réglementaire en France.

En France, des mauvais usages apparaissent depuis 10 ans, liés notamment à la prescription de doses faibles à moyennes de morphinique sur de trop longues périodes sans voir son inutilité, ou à cause de prescription pour des maux de têtes ou des douleurs chroniques mal suivies, ou encore pour des douleurs de fibromyalgie (*polyalgie sans causes mécaniques ou inflammatoires*) ou des douleurs arthrosiques insuffisamment évaluées.

Dans 90% de ces cas, les quantités de morphinique sont sans communes mesures avec ce que sont les doses et les produits aux USA. Dans trois quart des cas, un sevrage progressif sur quelques semaines est réalisé avec succès.

Il y aura toujours des cas de traitements morphiniques qui révèlent chez un patient une tendance à un comportement addictif, bien souvent préexistant.

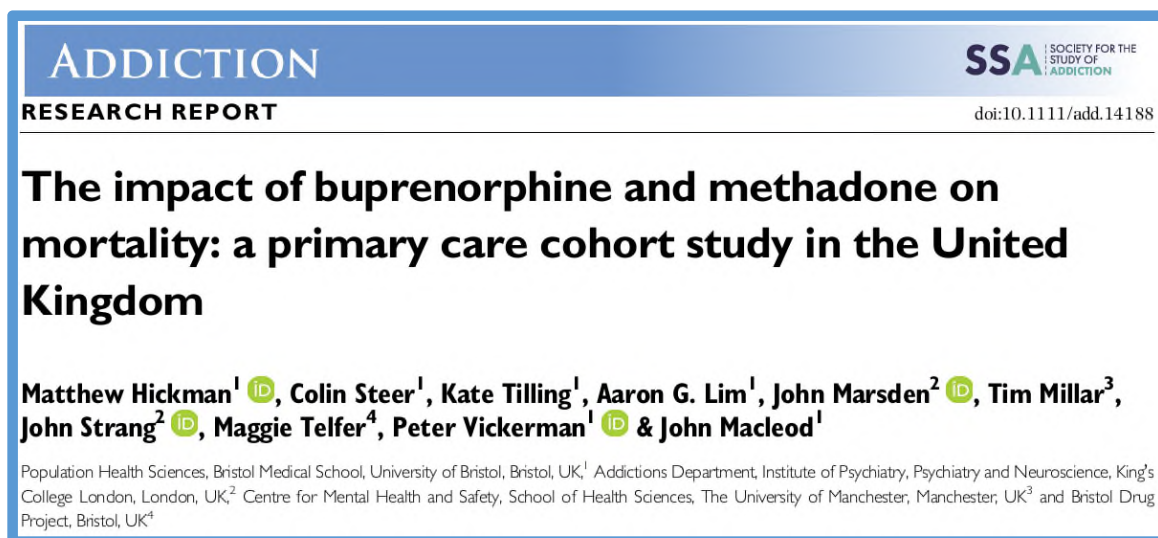
Il faudra donc toujours se battre pour informer et toujours recommencer la diffusion des bons conseils aux équipes soignantes et au grand public, pour un soulagement sans danger grâce aux médicaments morphiniques.

Analyse bibliographique :

Une étude publiée dans la revue *Addiction* montrerait que le risque de mortalité serait plus faible avec la BHD qu'avec la méthadone.

A la condition que le traitement soit suivi au long cours !

La rédaction du Flyer



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 traitement. Cette étude, réalisée conjointement par des chercheurs de l'Université de Bristol, du King's collège de Londres, de l'Université de Manchester et du Bristol Drugs Project, pourrait avoir [ndlr : au Royaume-Uni] 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 près de 11 000 patients en traitement de substitution opiacée. 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 montré 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 aussi 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%).

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 bénéfices devenant de plus en plus marqué 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 buprénorphine à elle seule ne semble pas réduire de façon globale 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 compliqués, les taux de mortalités 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 ».*

Il est nécessaire de replacer le contexte de cette étude. Celle-ci a eu lieu au Royaume-Uni, où la méthadone est le médicament de première intention depuis des décennies. Les médecins généralistes sont peu impliqués et les usagers sont orientés vers des structures spécialisées dans lesquelles la méthadone est historiquement le principal MSO. Le nombre d'overdoses opiacées est de 4 000 par an (*presque 10 fois plus qu'en France*) et, selon les échanges que nous avons eu avec des correspondants anglais, l'accès aux MSO n'y est pas très facile, avec une posologie moyenne de méthadone aux environs de 50 mg/jour...

Cette étude a par contre le mérite de poser clairement la question de la durée de traitement de substitution qui, elle-même, peut avoir un impact sur la mortalité. Donc, la question de l'arrêt du traitement, qui reste par ailleurs toujours très présente dans l'esprit des professionnels qui accompagnent les patients, mérite d'être abordé avec sérieux. La surmortalité dans les semaines qui suivent l'arrêt des opioïdes a été établie depuis de nombreuses années

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC153851/pdf/959.pdf>

Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study

John Strang, Jim McCambridge, David Best, Tracy Beswick, Jenny Bearn, Sian Rees, Michael Gossop

Le responsable de cette surmortalité est clairement évoqué dans le titre de l'étude : **« la perte de tolérance »** qui rend les patients particulièrement vulnérables au risque d'overdose en cas de reconsommation.