

LE FLYER

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

Février 2018

N° 70

- **Editorial :**
**Cannabis, baclofène, primo-prescription de méthadone en ville,
PES en prison, naloxone...** page 3
- **Douleurs, insuffisance rénale chronique et Opioides :** page 5
Lesquels choisir ? Comment adapter le traitement ?
*Dr Stéphane ROBINET, Strasbourg (67), Dr Eric SALVAT, Strasbourg (67),
Dr Virginie PIANO, Draguignan (83), Dr Jacques POUYMAYOU, Toulouse (81),
Pr Alain SERRIE, Paris (75)*
- **Buprénorphine, de nouvelles formes arrivent à la conquête
de Bupréland !!** page 12
*Stéphane ROBINET, Strasbourg (67), Mustapha BENSLIMANE, Paris (75)
Pr Christophe LANÇON, Marseille (13), Dr Richard LOPEZ, St-Denis (93),
Dr Ernesto de BERNARDIS, Syracuse (Italie)*
- **Analyse bibliographique :**
**La prégabaline et la gabapentine,
inefficaces dans la lombalgie chronique** page 23
Dr Christian Lucas, Lille (59)
- **L'addiction, c'est comment ailleurs ? Aujourd'hui : l'Italie** page 25
Dr Ernesto de BERNARDIS (Italie), Dr Benjamin ROLLAND, Lyon (69)

Comité scientifique du Flyer

Rédacteur en chef : Mustapha BENSLIMANE, Paris.

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

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

Pour écrire à la rédaction du Flyer :

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

E-mail : revue.leflyer@gmail.com

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

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

www.rvh-synergie.org/

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

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

... et tant d'autres sujets sur la table, si ce n'est sous le tapis !

Chères lectrices, chers lecteurs,

Cette année 2018 commence effectivement avec de nombreux sujets.

Côté baclofène, c'est un silence assourdissant ! Nul doute que certains travaillent d'arrache-pied à évaluer ce médicament prescrit maintenant depuis près de 10 ans. D'abord par une poignée de prescripteurs, surtout médecins généralistes, rejoints rapidement par des médecins exerçant en CSAPA ou en service hospitalier. Alors qu'il semble désormais qu'il y ait un consensus sur l'utilité de ce médicament, quand il est correctement prescrit (*ce qui n'est pas toujours le cas, notamment à cause de la RTU revisitée en juillet 2017 qui en limite la posologie à 80 mg/jour*), nous sommes nombreux à nous demander s'il y aura une AMM accordée au médicament en préparation. Et, s'il y a AMM, quelle sera-t-elle ? Une posologie limitée à 80 mg/jour, une primo-prescription réservée à des 'spécialistes', des indications restreintes ?

Nous reprenons ici un extrait de l'éditorial du précédent numéro du Flyer :

« Pourtant, l'efficacité du baclofène ne fait guère de doute, comparée aux autres traitements existants (malgré la difficulté de l'établir clairement dans les études contrôlées, souvent trop éloignées de la vraie vie). Tous les cliniciens qui l'utilisent correctement sont de cet avis. Ceux qui disent qu'il n'est pas efficace ne l'ont jamais prescrit (soit parce qu'ils ne sont pas médecins, soit parce qu'ils sont 'contre' le baclofène depuis toujours [pour des raisons parfois étranges]). Ou soit encore parce qu'ils l'ont mal prescrit (posologie trop basse ou augmentée trop rapidement), ce qui en font des détracteurs 'expérimentés' ! Autant dire, les plus redoutables...

Par contre, son efficacité en matière de « Santé Publique » ne fait aucun doute ! C'est un médicament qui fait venir les patients dans le système de soins, mieux que n'importe quelle autre option thérapeutique. Des patients primo-accédants au soin de leur addiction et naïfs de tout traitement, auto-référés (c'est-à-dire de leur propre initiative), et qui, 6 mois plus tard, sont 3 à 4 fois plus nombreux à être toujours sous traitement que les patients bénéficiant d'autres approches thérapeutiques. Malheureusement, les résultats de cette étude ont été beaucoup moins commentés et exploités que ceux des études contrôlées ou des données de l'étude CNAMTS-Inserm. Cela fait plusieurs décennies que l'on constate, avec une certaine forme de résignation, le fossé abyssal entre le nombre de patients au contact de professionnels du soin (à peine plus de 100 000) et les 2 millions de personnes ayant des problèmes en lien avec une dépendance à l'alcool. Avec le baclofène, on disposait probablement pour la première fois d'un traitement créant une demande de soins venant de patients en grande difficulté et ayant souvent renoncé à demander de l'aide. Les polémiques stériles menées par quelques anti-baclofène de service, les positions 'brutales' de l'ANSM en juillet 2017 et les attitudes de certains professionnels de santé (liées à ces messages négatifs) ont probablement découragé des milliers de patients à demander et accepter un traitement par baclofène et surtout voir un professionnel de santé pour leurs problèmes d'addiction. C'est exactement l'inverse de ce qu'il aurait fallu faire. La RTU 2 (assouplissement des règles en mars 2017) était pourtant un bon signal. Les positions unanimes des Sociétés Savantes en juillet 2017 en était un aussi, même si plus en réaction.*

Il faut désormais que les Autorités de Santé, ANSM en tête puis HAS, stimulées pas les 'politiques' responsables de la Santé Publique, donnent un nouvel élan. Une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) avec un accès non limité au médicament (posologie et type de prescripteurs), un appel à la coopération entre la médecine générale et le milieu spécialisé, un soutien vers la formation des médecins quel que soit le milieu d'exercice. Comme critère d'évaluation pour de futures études, utilisons le niveau de rétention des patients (combien sont-ils toujours dans le soin 6 mois, 1 an après ? comme on l'a fait pour les MSO), leur qualité de vie, le niveau de contrôle de leurs consommations (leur craving) et leur CDT et gamma-GT. Plutôt que des critères de consommations quotidiennes, au cours des semaines passées, les jours de fortes consommations, etc., qui finalement ne reflètent pas grand-chose et son difficiles à consigner. »

Nous réitérons ce que nous avons dit il y a 3 mois. Une opportunité comme celle du baclofène ne se représentera pas de sitôt ! L'opportunité de faire entrer dans le soin des dizaines de milliers de patients en difficulté avec l'alcool, qui est la cause de près de 50 000 morts par an. Qui pourrait encore être contre cette opportunité ? Le baclofène est un médicament difficile à manier certes mais pas plus que beaucoup d'autres traitements à visée cardiologique ou psychiatrique. Les patients eux-mêmes peuvent aider les médecins dans la recherche de la meilleure posologie et dans la gestion des effets indésirables et risques liés au traitement. Les associations à cet égard ont fait un travail remarquable. **Le rapport bénéfice/risque du baclofène est sans nul doute meilleur que celui de l'alcool, surtout chez ceux qui n'en contrôlent plus la consommation.**

Laissons donc travailler les groupes de travail mis en place par l'ANSM et espérons que l'on sorte par le haut de ce dossier. On imagine mal qu'il puisse y avoir un « sans-baclofène » ! Trop de patients, trop de professionnels de santé en ont perçu les bénéfices pour que brutalement tout s'arrête. Il y aura de toute façon une utilisation de baclofène. Autant la sécuriser, la faciliter et l'encadrer plutôt que de la plonger dans une forme de clandestinité qui ne profitera à personne, surtout pas à nos patients.

Côté méthadone, on se demande si la primo-prescription en ville, qui semblait être actée à tous les niveaux de décision, finira par voir le jour. Plus de 20 ans que se pose la question de l'accès en ville, dès les années qui ont suivi sa mise sur le marché. Les plus sceptiques l'annonçaient pour la fin de l'année 2017. Nous voici en février 2018 et toujours rien ! Personne n'est capable de dire vraiment où se situe le blocage et même s'il y a blocage ! Et s'il y a blocage, quelle en est la raison ? Nous espérons depuis des années qu'entre le moment où nous rédigeons cet éditorial et sa diffusion, la décision tombera. Pourquoi pas cette fois ?

Côté naloxone, c'est un peu mieux ! Nalscue®, la forme nasale a eu son AMM. Prenoxad®, la forme intramusculaire devrait suivre. La question du prix de ces kits se pose. Une dépêche APM et nos propres informations nous ont appris que Nalscue® pourrait coûter 100 euros. N'est-ce pas un peu cher, compte-tenu de l'ancienneté du principe actif et du coût estimé d'un dispositif intranasal, probablement guère plus que quelques euros ? Les budgets ne sont pas illimités (*y compris dans le domaine de la réduction des risques*) et la promotion d'un accès au plus grand nombre d'usagers passe aussi par des coûts les plus bas possible. Et enfin, nous devons militer pour que **les Caarud puissent acheter directement ces dispositifs**, au même titre que le matériel de réduction des risques qu'ils diffusent auprès des usagers. Les contraintes administratives comme le fait de passer une convention avec un CSAPA ou un pharmacien d'officine ne sont pas toujours compatibles avec des objectifs ambitieux de Réduction des Risques et de Santé Publique.

Pour les PES en prison (Programme d'Echange de Seringues), que dire ? Pas grand-chose. Et on suppose que l'actualité autour des lieux de détention, la surpopulation carcérale et les mouvements sociaux des surveillants ne sont pas de nature à encourager un grand mouvement en faveur de cette mesure de réduction des risques, dont la pertinence ne fait pourtant aucun doute.

Cannabis, enfin. « *De la légalisation à l'amende forfaitaire, Emmanuel Macron a quitté ses habits de libéral pour celui d'une tolérance zéro affichant ainsi sa volonté de ne pas être pris en flagrant délit de laxisme* ». L'intervention du ministre de l'intérieur Gérard Collomb sur la radio Europe 1, fin janvier, est l'un des derniers épisodes de ce feuilleton sur la contraventionnalisation. « *Alors que l'on aurait pu espérer, il y a encore quelques mois, un assouplissement de la législation sur le cannabis, c'est finalement un renforcement des lois prohibitionnistes que propose aujourd'hui le Président Macron et son gouvernement* ». Ministre de l'économie du gouvernement Hollande, Emmanuel Macron se distinguait pourtant par une certaine liberté de parole. Alors que François Hollande avait choisi le refus de toute évolution dans le domaine du cannabis, le futur candidat Macron se disait lui, intéressé par certains avantages de la légalisation. Dans son livre « Révolution » publié en septembre 2017, Emmanuel Macron avait finalement tranché : ce sera la dépénalisation ! « *A l'instar de Justin Trudeau, le premier ministre canadien, le candidat Macron incarnait cette nouvelle génération d'hommes politiques briseurs de tabous et prônant aussi bien le libéralisme économique que sociétal* ». Au final, Emmanuel Macron n'est pas Justin Trudeau et alors qu'une majorité de français souhaite au moins l'ouverture d'un débat, le voici refermé pour quelques temps. Les réactions du monde de l'addictologie prônant de vraies mesures d'accompagnement des usagers en difficulté, une minorité, « en même temps » qu'une vraie réflexion sur le thème de la dépénalisation, voire de la légalisation, n'auront pas suffi. Et malgré son échec incontestable et persistant, le régime de la prohibition a semble-t-il encore de beaux jours devant lui !

Pas de prohibition par contre sur **les médicaments à base de buprénorphine !** A l'inverse, de nombreuses formes en préparation que l'on verra peut-être arriver bientôt dans nos pharmacies. Du surprenant implant qui délivre la molécule pendant 6 mois mais qui nécessite des gestes chirurgicaux, à la forme injectable, véritable outil de réduction des risques, toute une palette de solutions est proposée. Nous décrivons ici toutes ces nouvelles formes lancées à la conquête de Bupréland, le pays où la buprénorphine est reine !

Côté douleur, il était temps de proposer un article faisant le point sur l'utilisation des opioïdes en cas d'insuffisance rénale qui touche une partie non négligeable de la population, en particulier les seniors. Sur un sujet où la désinformation à but promotionnel a conditionné parfois des choix faussement rassurants, cet article met en avant les connaissances sur le sujet.

Toujours, afin de rationaliser les choix de médicaments à visée antalgique, un résumé précieux par **Christian Lucas** d'une méta-analyse publiée dans Plos Medecine en août 2017. Elle invalide définitivement l'utilisation des gabapentinoïdes (*prégabaline et gabapentin*) dans la lombalgie chronique tout en soulignant également le risque de détournement de ces médicaments. Concernant la gabapentine, moins utilisée semble-t-il en France car hors-AMM, elle fait l'objet d'un usage détourné croissant aux USA. Son nom de rue est "**Johnnys**" et on en parle comme du nouvel "Oxy".

Enfin, à l'initiative de **Benjamin Rolland**, désormais lyonnais, nous initions une nouvelle rubrique : « **Les addictions, c'est comment ailleurs** », avec pour commencer un voyage en Italie, à Syracuse plus précisément. Ernesto De Bernardis, déjà rédacteur dans LE FLYER du fameux : « *L'association buprénorphine-naloxone peut-elle faire mieux que la buprénorphine seule ?* » répond aux questions de Benjamin. Cet article reste plus que jamais d'actualité avec l'arrivée prochaine sur la marché européen de Zubsolv®. Il est disponible sur le lien suivant : http://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/association_buprénorphine-naloxone_flyer_57.pdf

Prochaine destination : l'Inde.

Bienvenue au **Dr Virginie Piano** de Draguignan qui rejoint le comité de rédaction de la revue et qui cosigne l'article sur l'utilisation des opioïdes en cas d'insuffisance rénale chronique.

Mustapha Benslimane et Stéphane Robinet pour la rédaction du Flyer

Douleurs, insuffisance rénale chronique et Opioides : Lesquels choisir ? Comment adapter le traitement ?

Dr Stéphane ROBINET, Strasbourg (67), Dr Eric SALVAT, Strasbourg (67),
Dr Virginie PIANO, Draguignan (83), Dr Jacques POUYMAYOU, Toulouse (81),
Pr Alain SERRIE, Paris (75)

Insuffisance rénale chronique : une affection fréquente mais un manque de données pour le choix du meilleur opioïde

Dans l'esprit des cliniciens, insuffisance rénale chronique (IRC) et opioïdes font rarement bon ménage et amènent à une attention toute particulière. L'IRC, il est vrai, est une affection fréquente qui touche près de 3 millions de personnes (soit 10 % de la population) [1], pouvant elle-même être à l'origine de phénomènes douloureux tout en ayant un impact sur le devenir de la plupart des médicaments antalgiques utilisés en pratique courante.

Cette problématique est particulièrement prégnante en gériatrie où les sujets âgés ont une altération physiologique de leur fonction rénale, s'accroissant au fur et à mesure des années [2]. De même en oncologie, 60 % des patients auraient une altération de la fonction rénale modérée à sévère [1].

La présence de pathologies douloureuses (*arthrose, cancer, etc.*) implique le besoin d'une prise en charge efficace de la douleur et un recours fréquent aux opioïdes, faibles et forts. Ces derniers pourront voir leurs effets indésirables sensiblement majorés du fait de l'IRC.

Bien que cette interrogation se pose couramment pour le clinicien, le choix de l'opioïde le plus adapté en situation d'insuffisance rénale ne repose que sur de maigres recommandations [3]:

- *Parfois contradictoires entre elles ;*
- *Essentiellement basées sur des cas patients ;*
- *Avec peu d'études comparatives entre les différents opioïdes ;*
- *Et une faiblesse des sources établissant un lien clair entre insuffisance rénale, cinétique d'élimination et conséquences cliniques selon l'opioïde envisagé.*

Avec, de surcroît, des argumentations de firmes pharmaceutiques parfois reprises par des « leaders d'opinion », ne reposant sur aucune donnée scientifique valable mais qui finissent par devenir des (*fausses*) vérités [4].

En effet, il n'existe aucune preuve d'innocuité permettant de garantir un usage totalement sûr d'un opioïde par rapport à un autre [5].

Nous avons donc souhaité rédiger un article apportant des précisions sur ce sujet sur la base de la littérature et de l'expérience clinique. Il revient, en première partie, sur une courte définition de l'insuffisance rénale chronique, suivie d'une deuxième partie, passant en revue les différents opioïdes sur la base de leurs propriétés pharmacologiques. Enfin, nous proposons en guise de conclusion des axes de réflexion pour aider dans le choix du traitement le plus adapté.

Par soucis de simplification, nous nous sommes focalisés sur l'insuffisance rénale chronique, la réalité des situations cliniques rencontrées en pratique courante complexifiant d'autant la prise en charge de la douleur : *existence de polyopathologies, situations de fragilité spécifiques, autres troubles métaboliques associées, etc.*

De même, nous ne reviendrons pas ici sur la situation à part du patient hémodialysé qui nécessite une prise en soin spécifique.

Insuffisance rénale chronique : avant tout, la définir

La fonction rénale peut être définie par la filtration glomérulaire, le glomérule étant l'unité fonctionnelle du rein. L'insuffisance rénale, en affectant l'élimination de nombreux médicaments, pourra conduire à leur accumulation et à des éventuels effets indésirables [6].



Dans la plupart des situations, la simple suspicion d'une insuffisance rénale ne sera pas suffisante pour adapter le traitement opioïde. Il faudra préalablement déterminer le niveau d'insuffisance rénale, en se basant sur une des différentes formules à disposition :

- La formule de Cockcroft & Gault, la plus traditionnellement utilisée ;
- La formule issue de l'étude MDRD ;
- Ou encore l'équation CKD-EPI, qui a la préférence des sociétés savantes [7].

Toutes ces équations permettent de calculer la clairance, exprimée en ml/min, qui correspond au volume de plasma virtuellement épuré pour une substance donnée. Différents outils en ligne sont disponibles pour effectuer les calculs [8].

Table 1. Stratification of glomerular filtration rate (GFR; stage of chronic kidney disease)

Stage	GFR	Notes and description
1	>90 ml/min	Normal renal function
2	60–89 ml/min	Mild renal impairment (if other evidence of chronic kidney damage)
3	30–59 ml/min	Moderate renal impairment
4	15–29 ml/min	Severe renal impairment
5	<15 ml/min	End-stage renal failure

Plusieurs stades sont définis selon le résultat obtenu. La gravité de l'IRC pourra s'échelonner du **stade I : fonction rénale normale** (*Débit de Filtration Glomérulaire – DFG > 90 ml/min*) au **stade V : insuffisance rénale terminale** (*DFG < 15 ml/min*) [5].

Pour un patient donné, la prise en compte du niveau d'IRC (*et de ses autres comorbidités*) ainsi qu'une bonne connaissance des propriétés pharmacologiques des différents opioïdes constituent des prérequis indispensables à une utilisation de ces traitements dans les meilleures conditions de sécurité et d'efficacité.

Revue des différents opioïdes

En situation d'insuffisance rénale, le rein ne pourra plus jouer pleinement son rôle d'épuration, avec un impact direct sur l'élimination des médicaments [6] :

- Allongement de la demi-vie ;
- Accumulation potentielle du médicament et de ses métabolites pouvant conduire à une toxicité.

Selon le niveau d'insuffisance rénale, l'opioïde utilisé, sa forme galénique ou d'éventuelles interactions médicamenteuses, les profils de tolérance pourront être extrêmement variables entre individus.

Morphine : prudence en cas d'insuffisance rénale

Molécule la plus étudiée et la mieux connue [6], la morphine présente une demi-vie de 1 à 4 heures. A la différence de la plupart des opioïdes, elle n'est pas métabolisée par les cytochromes mais un métabolisme de conjugaison, entraînant la formation de deux métabolites principaux : le *M3G*, inactif, et le *M6G*, actif [5] [9].

La morphine, en tant que telle, a une élimination très peu affectée par l'insuffisance rénale, ce qui n'est pas le cas de ses métabolites. Le *M6G* en particulier, pourra s'accumuler et être responsable d'effets indésirables majorés : sédations, troubles cognitifs, etc.

Néanmoins, il n'existe pas de relation claire avérée entre concentration sanguine en morphine, niveau d'insuffisance rénale et survenue d'effets indésirables. Cette absence de relation linéaire a conduit certains auteurs à se demander « *si la morphine n'a pas pire réputation que ce qu'elle mérite* » [3].

En pratique, différentes sources évoquent la possibilité d'utiliser la morphine en cas d'IRC [10], à la condition que cette utilisation s'accompagne d'une adaptation progressive de la posologie (*le fameux « start low, go slow » - commencer bas et augmenter doucement*), dans le cadre d'une surveillance clinique :

- Dans un document daté de septembre 2016, le NHS (*National Health Service – système de santé publique au Royaume-Uni*) précise que la morphine semble être un traitement sûr en cas d'insuffisance rénale, **si la posologie est augmentée suffisamment progressivement** [11];
- Dans une enquête menée en France auprès d'anesthésistes-réanimateurs par la SFAR (Société Française d'Anesthésie Réanimation), en cas d'insuffisance rénale chronique, même sévère, la morphine restait le traitement le plus largement utilisé, **des adaptations posologiques devenant plus fréquentes à mesure que l'IRC était marquée** [12].

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, ces adaptations pourront aller dans le sens d'une réduction de la posologie, ou d'un espacement des prises (*voir tableau 2*). Face à une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min), une forte réduction de la morphine devra être envisagée, voire un recours à un opioïde alternatif [6].

Oxycodone : des métabolites actifs et des précautions analogues à celles de la morphine

Agoniste des récepteurs opioïdes μ et δ , l'oxycodone bénéficie d'une demi-vie de 2 à 3 heures. Son métabolisme est principalement médié par les cytochromes conduisant à la formation d'oxymorphone via le CYP 2D6. Ce métabolite, 14 fois plus actif que l'oxycodone, est éliminé par voie urinaire et pourra s'accumuler en cas d'insuffisance rénale [5] [9].

La mise à disposition en France au début des années 2000 s'est accompagnée de messages la « positionnant » comme une alternative intéressante chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance rénale. Il s'agit plus d'un « positionnement marketing » visant à élargir son utilisation dans ces conditions plus qu'une position basée sur des données scientifiques [4]. D'ailleurs, des cas de détresse respiratoire, de sédation profonde et d'effets indésirables majorés chez des patients insuffisants rénaux ont depuis été documentés [3] [13] [14].

Dans une étude comparative récente menée auprès de 180 patients randomisés entre morphine ou oxycodone, les auteurs ont retrouvé les mêmes taux d'effets indésirables quel que soit le traitement reçu par les sujets âgés de plus de 70 ans ou ayant une insuffisance rénale modérée (DFG < 60 ml/min) [15].

En pratique, du fait de l'absence de données d'innocuité pour l'oxycodone en cas d'insuffisance rénale, son utilisation sera conditionnée par les mêmes règles de précautions que la morphine [3] [6] :

- Utilisation avec précautions et adaptation progressive de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère à modérée ;
- Forte réduction de la posologie ou recours à un opioïde alternatif en cas d'IRC sévère ou terminale.

Fentanyl : une alternative de choix

Le fentanyl est disponible en France sous différentes formes : transdermique, transmuqueuse, intraveineuse. La demi-vie est de 2 à 4 heures pour la voie IV et de 17 heures environ pour les patches. Le fentanyl est principalement métabolisé par les cytochromes 3A4, aboutissant à la formation de métabolites inactifs [6] [9].

En cas d'IRC, même sévère, ses propriétés pharmacologiques en font une molécule intéressante :

- La demi-vie du fentanyl semble peu impactée par l'IRC ;
- Les métabolites ont un risque minimal de s'accumuler et ils ne présentent pas un impact cliniquement significatif.

En cas d'IRC sévère, le fentanyl apparaît comme une molécule de choix, à condition que les formes galéniques disponibles soient en adéquation avec le profil des douleurs présentées par le patient : douleurs de fond, stables, pour l'usage des patches par exemple.

Méthadone : des propriétés pharmacologiques intéressantes

Métabolisée par les cytochromes, la méthadone présente l'avantage d'être faiblement éliminée par le rein. Ses métabolites sont inactifs (*ou considérés comme tels*), sans conséquence clinique en cas d'IRC [6].

Tout comme le fentanyl, la méthadone peut être envisagée comme une bonne option en cas d'IRC sévère. Toutefois, sa demi-vie prolongée (24 à 36 heures), sa forte fixation aux protéines plasmatiques et sa très forte variabilité interindividuelle peuvent conduire à des effets imprévisibles, survenant parfois à distance des prises [3].

Ces propriétés semblent réserver la méthadone à des cliniciens expérimentés, aguerris à son utilisation et dans le cadre d'un suivi rapproché. Les Autorités de Santé positionnent d'ailleurs la méthadone en médicament opioïde de seconde ligne **en situation palliative** [16].

Buprénorphine : un agoniste partiel-antagoniste ayant la préférence de certaines équipes

Molécule de haute affinité pour les récepteurs opioïdes, cet agoniste partiel – antagoniste présente une demi-vie courte, comprise entre 2,2 et 3 heures. Tout comme pour la méthadone et le fentanyl, la buprénorphine bénéficie d'un métabolisme purement hépatique avec une élimination majoritairement dans les selles (70 %) ou dans les urines (20 %) [6].

Ses métabolites sont très peu actifs voire inactifs, sa disponibilité sous forme de comprimés sublinguaux ou injectable en font la molécule préférée par certains néphrologues pour la prise en charge des douleurs aiguës ou chroniques chez le patient insuffisant rénal [6].

Le réel inconvénient de la buprénorphine est son effet plafond, qui limite son efficacité au-delà d'un certain seuil. On ne peut pas l'associer à un autre opioïde si cela s'avérait nécessaire. En cas d'overdose, elle est difficilement antagonisée par la naloxone.

Par ailleurs, en cas de douleurs résistantes à la molécule, l'effet agoniste partiel – antagoniste et sa longue durée de fixation sur les récepteurs couplée à une forte affinité rendent compliqué le changement vers un autre opioïde du fait d'un 'blocage' du système opioïde.

Hydromorphone : disponible uniquement sous forme à libération prolongée

En France, l'hydromorphone n'est disponible que sous sa forme à libération prolongée. La molécule est métabolisée en dérivés conjugués, et son métabolite principal, le H3G, peut s'accumuler en cas d'insuffisance rénale. Certains auteurs ont rapporté un taux d'effets indésirables majorés liés à ce métabolite : *myoclonies, convulsions, troubles cognitifs* [3]. En pratique, si l'utilisation de l'hydromorphone est envisagée en cas d'IRC, la mise en place du traitement et son adaptation suivra les mêmes règles de précaution que celles de la morphine ou de l'oxycodone [6].

L'action analgésique de la codéine s'exerce uniquement après transformation en morphine par les cytochromes au niveau hépatique. La demi-vie de 4 heures peut se prolonger jusqu'à 18 heures chez les patients atteints d'IRC. Outre les effets indésirables de la morphine en situation d'IRC, le métabolisme extrêmement variable de la codéine via le 2D6 rend cette molécule délicate à utiliser et expose à des effets imprévisibles. Du fait d'une balance bénéfices-risques incertaine, il semble préférable d'éviter la codéine en cas d'IRC [9].

Le tramadol agit selon plusieurs mécanismes : sur les récepteurs opioïdes μ et sur les voies monoaminergiques (*noradrénaline et sérotonine*). La molécule et ses métabolites sont principalement éliminés par voie urinaire, avec une demi-vie de 6 à 8 heures pouvant être multipliée d'un facteur 1,5 à 2 en cas d'IRC. Si le tramadol est utilisé, des ajustements posologiques seront nécessaires, en prenant soin d'éviter les formes à libération prolongée, pouvant majorer les effets indésirables [9].

En pratique, quelles adaptations posologiques ?

Lorsqu'un traitement antalgique doit être mis en place chez un patient atteint d'IRC, l'évaluation du niveau d'insuffisance rénale et la connaissance des propriétés pharmacologiques des différents opioïdes apparaissent comme des préalables indispensables pour un choix éclairé de molécule.

La littérature abonde de classifications basées sur leur niveau de risque relatif [5] [6] [17] :

- Fentanyl, méthadone et buprénorphine apparaissent comme les molécules les plus sûres : Elles forment des métabolites principalement inactifs (ou supposés comme tels), ne laissant pas craindre, a priori, d'effet indésirable causé par leur accumulation dans l'organisme ;
- Morphine, oxycodone, tramadol et hydromorphone peuvent être utilisés mais avec précautions : Des effets indésirables majorés ont été rapportés lors de leur utilisation chez des patients atteints d'IRC, avec des adaptations posologiques menées en conséquence ;
- La codéine enfin, en raison de ses effets indésirables majorés, associés à un métabolisme imprévisible semble à éviter.

Le tableau ci-dessous, tiré de la Revue Médicale Suisse [6], propose des schémas d'adaptation de la posologie selon l'opioïde envisagé et le niveau d'IRC.

Tableau : Adaptation posologique des différents analgésiques couramment utilisés en fonction de l'insuffisance rénale (modifié selon Aronoff et al. [18])

Antalgiques	Dosage habituel (per os)	< 30 ml/min	30-60 ml/min	> 60ml/min
Codéine	15-120 mg toutes les 4-6 heures Max 240 mg/j	50 %	75 %	100 %
Tramadol	50-100 mg toutes les 4-6 heures max 400 mg/j	50-100 mg toutes les 12 heures Max 200 mg/j		100 %
Morphine	5-120 mg toutes les 4-6 heures	50 % en dose unique	75 %	100 %
Oxycodone	2,5-5 mg toutes les 6 heures	50 % en dose unique	75 %	100 %
Méthadone	2,5-10 mg toutes les 6-8 heures	Toutes les 12-24 heures	Toutes les 8-12 heures	100 %
Fentanyl	25-50 μ g selon patch	100 %	100 %	100 %
Buprénorphine	0,3 mg toutes les 6-8 heures	100 %	100 %	100 %

En conclusion : le choix de traitement ne se limite pas à l'insuffisance rénale

En effectuant une revue des différents opioïdes sur la base de leurs propriétés pharmacologiques, nous avons regroupé ici, à l'intention des cliniciens, des connaissances utiles pour la pratique clinique.

Toutefois, notre démarche n'est pas dénuée de limites : la littérature est contradictoire, les recommandations sont parfois formulées sur des cas-patients, ou extrapolées en dehors des douleurs cancéreuses.

En cas d'IRC, le « start low, go slow » doit être la règle. Une augmentation très progressive de la posologie et/ou un espacement des intervalles de prise doivent s'accompagner d'une surveillance clinique rapprochée. De même, il semble préférable d'éviter l'utilisation de formes à libération prolongée qui peuvent augmenter le risque d'accumulation de l'opioïde dans l'organisme.

Le choix du traitement le plus adapté doit tenir compte du stade d'insuffisance rénale, mais aussi de la situation du patient au sens large :

- *Quels ont été les précédents traitements utilisés, leur efficacité et leur tolérance ?*
- *Existe-t-il d'autres troubles métaboliques (ex : insuffisance hépatique) ou pathologies associées ?*
- *Quels sont les traitements opioïdes disponibles : molécules, formes galéniques, AMM, modalités de prise, voies de métabolisation, etc. et leur caractéristiques sont-elles compatibles avec la situation du patient ?*
- *Quelle est l'expérience du praticien concernant telle ou telle molécule ?*
- *Existe-t-il d'autres traitements susceptibles d'interagir avec le médicament opioïde ?*
- *D'autres médicaments associés peuvent-ils altérer la fonction rénale (ex : AINS) ?*

L'évaluation du traitement et du patient doivent être une préoccupation permanente. Chaque événement est susceptible de justifier une modification de la posologie, à la hausse comme à la baisse.

Bien sûr, tout cela après s'être assuré que la place d'un opioïde (*fort ou faible*) est justifiée. Pour cela, il est utile de se référer aux récentes recommandations de la SFETD [19].

Même si la littérature n'est pas riche sur le sujet, il existe néanmoins des données scientifiques qui, une fois colligées, permettent de faire des choix basés sur de la 'science' plutôt que sur le message de telle ou telle firme.

En effet, la forte prévalence de douleurs chez les insuffisants rénaux et sujets âgés (*par extension*) a contribué à l'émergence de 'communications' laissant penser que telle molécule serait plus efficace et mieux tolérée que telle autre, sans que cela repose sur des données bibliographiques fiables.



Bibliographie

[1] Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007; 110: 1376–1384.

[2] Rainfray M, Richard-Harston S, Salles-Montaudon N, Emeriau JP. Les effets du vieillissement sur la fonction rénale et leurs implications en pratique médicale. *Presse Med* 2000 ; 29:1373-8

[3] Sande, Tonje A.; Laird, Barry J. A.; Fallon, Marie T. The use of opioids in cancer patients with renal impairment —a systematic review. *Support Care Cancer* 2017, Volume 25, Number 2, Page 661.

- [4] Pouymayou J, Robinet S. Oxycodone : ‘objet marketing’ ou alternative à la morphine. LE FLYER 2016, n° 63.
- [5] King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliative Medicine* 25(5) 525–552.
- [6] Bourquin V, Petignat PA et al. Analgésie et insuffisance rénale. *Rev Med Suisse* 2008; volume 4. 2218-2223.
- [7] Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members: Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 ; 158(11): 825-830.
- [8] Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (SFNDT). Calculateurs. [en ligne] consulté le 22/11/2017 Disponible sur : <http://www.sfndt.org/sn/eservice/calcul/eDFG.htm>
- [9] Annequin et al. Opioides, métabolisme et métabolites, soyons plus clairs ! Quels sont les risques ? Quelles sont les précautions ?
https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/mtabolisme_opioides.pdf
- [10] SiteGPR. Le bon usage clinique du médicament. Recherche par médicament : morphine. [en ligne] Consulté le 22/11/2017. Disponible sur : <http://sitegpr.com/fr/rein/recherche-par-medicaments/>
- [11] Forrest J. Which opioids can be used in renal impairment. *NHS Medicines Q&As*. Sept. 2016.
- [12] Binhas M, Egbeola-Martial J. et al. Opioids and nonopioids for postoperative pain control in patients with chronic kidney disease. *Journal of Opioid Management* 2017, 13 (1): 17-25.
- [13] Foral PA, Ineck JR, Nystrom KK. Oxycodone accumulation in a hemodialysis patient. *South Med J* 2007 ; 100(2): 212-4.
- [14] Lee MA, Leng ME, Cooper RM. Measurements of plasma oxycodone, noroxycodone and oxymorphone levels in a patient with bilateral nephrectomy who is undergoing haemodialysis. *Palliat Med* 2005; 19(3): 259-60.
- [15] Zecca E, Brunelli C. et al. Comparison of the tolerability profile of controlled release oral morphine and oxycodone for cancer pain treatment. An open label randomized controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management* (2016), doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.05.030.
- [16] AFSSAPS. Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l’adulte. Modalités d’utilisation, notamment hors-AMM, de certains médicaments Recommandations de bonne pratique. Juin 2010.
- [17] Johnson S. Opioid safety in patients with renal or hepatic dysfunction. *Pain Treatments topics*. June 2007.
- [18] Aronoff GR, Benett WM, Berns JS, Brier ME, Kasbekar N. Drug prescribing in renal failure. *American College of Physician*, 2007.
- [19] Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l’adulte.
http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/recommandations/recos_opioides_forts_sfetd_version_longue.compressed.pdf

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

*Stéphane ROBINET, Strasbourg (67), Mustapha BENSLIMANE, Paris (75)
Pr Christophe LANÇON, Marseille (13), Dr Richard LOPEZ, St-Denis (93),
Dr Ernesto de BERNARDIS, Syracuse (Italie)*

Beaucoup de nouvelles formes sont effectivement en cours d'enregistrement auprès des Autorités de Santé française et européennes et le marché français, en particulier, attire les firmes pharmaceutiques, surtout étrangères. Avec ses 100 000 patients recevant un TSO à base de buprénorphine, ce marché a de quoi en effet aiguïser les appétits de firmes, connues ou pas encore, présentes dans le champ des addictions.

Mais rien n'est simple à 'Bupréland' !

Etat des lieux

En effet, la France est devenue en quelque sorte la patrie de la buprénorphine haut dosage en ayant été le premier pays à accueillir le Subutex® (février 1996) et en créant les conditions de son hégémonie (*primo-prescription en médecine de ville = 2/3 des patients sont substitués par la buprénorphine haut dosage pour 1/3 substitués par la méthadone*). Mais elle est aussi une zone de sanctuarisation de ce même Subutex® qui a résisté plus qu'ailleurs à l'arrivée des génériques.

Des Laboratoires comme Arrow et Mylan n'ont pas ménagé leurs efforts. De judicieux dosages intermédiaires, une promotion par des délégués pharmaceutiques et médicaux et une volonté de conquérir ce marché de 100 millions d'euros, nous dit-on, avec des moyens et méthodes inhabituelles pour ces entreprises du générique.

Mais, rien de tout cela n'a pu entamer le moral et le portefeuille des actionnaires de Schering-Plough, puis Reckitt-Benckiser devenu Indivior. A peine 20 % de délivrance de générique de Subutex®, médecins et patients préférant l'original à la copie. Habituellement, quand un médicament perd son brevet, c'est plutôt 80 à 90 % des délivrances du médicament de marque qui sont substituées par le générique, quand le médecin ne prescrit pas directement en DCI (Dénomination Commune Internationale), ce qui est de plus en plus fréquent. Il faut noter également la mauvaise réputation du générique qui a contribué à freiner son implantation. En effet, les risques majorés en cas d'injection, vérifiés par le CEIP de Nantes [1], ont fait planer le doute sur sa dangerosité en cas d'injection et, par la même occasion, ont fait chuter sa valeur marchande sur le marché parallèle ! Même si le fabricant a reformulé la composition et que les génériques de buprénorphine sont désormais à risque égal avec le Subutex®, le mal a été fait et leur réputation définitivement entachée. C'est surtout en prison que l'on peut se voir délivrer des génériques de Subutex®, c'est-à-dire dans un lieu de non-choix pour le patient, voire pour le médecin, fournis par une pharmacie hospitalière qui achète, comme pour les autres classes de médicament, au prix le plus bas !

Même Reckitt-Benckiser puis Indivior ont échoué dans la tentative de remplacer eux-mêmes le Subutex® par le Suboxone®. Des années de pré-lancement, une communication changeante dans le temps notamment sur la question « pour qui ? », des actions de promotion très visibles, etc. Là-aussi, rien n'a pu « dégraisser le mammouth » Subutex®, celui-ci cédant seulement quelques centaines de patients à son successeur, présumé par la firme. Dans un e-dito de juillet 2014, Suboxone®, le flop des années 2010 [2], nous avons, avec Philippe Riehl, pharmacien à Strasbourg, tenté de faire l'analyse de ce lancement raté en concluant ainsi : « *Au final, alors que c'est un succès commercial dans beaucoup de pays, Suboxone® restera une anecdote dans l'histoire des Médicaments de Substitution Opiacée en France, histoire qui restera encore longtemps marquée par le succès extraordinaire de la mise sur le marché du Subutex® en février 1996 et une progression marquée de l'accès à la méthadone entre 2000 et aujourd'hui* ».

On imagine que les stratèges de la firme ont décortiqué le pourquoi et le comment de ce 'flop' retentissant sur une terre aussi promise...Aujourd'hui, la firme Indivior s'est apparemment recentrée sur le Subutex® après des années de 'vacarme' autour du Suboxone® et l'« original », presque vintage (22 ans déjà !), est à nouveau promu de façon visible.

Mais, nouvelle opportunité 'marketing', il semblerait que la tendance soit aujourd'hui à la promotion du Suboxone® (*plutôt que du Subutex® ?*) pour les patients devenus dépendants des opioïdes analgésiques, sans qu'on comprenne un seul instant le pourquoi du comment. Quel est le rationnel scientifique incitant à l'utilisation de l'association buprénorphine-naloxone à la place de la buprénorphine seule ? Par ailleurs, pour des patients dépendants de fortes doses d'opioïdes analgésiques, agonistes purs et puissants (comme le fentanyl), une substitution opiacée par la méthadone paraît intuitivement plus pertinente [18], surtout s'ils ont encore des douleurs...

La France, plus que tout autre pays, a résisté autant à l'avènement des génériques qu'au Suboxone®. La firme Indivior reste bénéficiaire d'une réussite acquise finalement assez facilement à la fin des années 90, tellement le besoin de médicaments de substitution était considérable. Avec un régime de primo-prescription initiale généralisée, des conditions d'accès et de remboursements favorables, et une première mondiale – la mise sur le marché d'un traitement de substitution opiacée à base de buprénorphine haut dosage – la France est devenue une terre d'élection pour le Subutex® et donc pour la buprénorphine. **C'est Bupréland**, là où cette molécule est reine !

Mais cette hégémonie de Subutex® va-t-elle durer ? Il ne se passe pas un mois sans qu'arrivent à nos oreilles des informations concernant des demandes d'AMM pour de nouvelles formes de buprénorphine, parfois surprenantes. Découvrons-les ici !

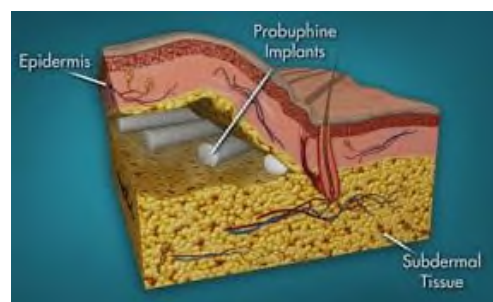
Les nouveautés

1. L'implant de buprénorphine : Probuphine® – 6 mois sinon rien !

Il s'agit d'un médicament développé par la société américaine Titan Pharmaceuticals. Des implants sous-cutanés (1 à 4, selon la dose de buprénorphine nécessaire) qui vont délivrer le principe actif **pendant 6 mois**.

La pose de ces implants doit être considérée comme un geste chirurgical, très bien décrit dans la vidéo que vous pourrez lire en cliquant sur le lien suivant :

https://youtu.be/rtYTL_euVrI



L'extraction de ces implants nécessite elle-aussi un geste chirurgical, plus lourd encore.

La répétition de gestes chirurgicaux pour poser et extraire les implants semble être un frein au développement de ce médicament. S'il est difficile d'obtenir les ventes de Probuphine® aux USA où il est commercialisé depuis 2016, elles sont, semble-t-il, largement inférieures aux prévisions. Ces prévisions qui imaginent le scénario optimiste où, crise des opioïdes oblige, des centaines de milliers de patients viendraient se faire implanter de la buprénorphine pour un bail de 6 mois...

Fin novembre 2017, l'agence européenne du médicament a accordé une AMM à ce médicament. La société Titan a trouvé un partenaire européen pour diffuser Probuphine® en Europe [3] fin novembre 2017. Il s'agit de Molteni, connu pour distribuer en Italie et en Europe de l'Est, différentes formes de méthadone. Elle n'est pas présente en France et pourrait à son tour rechercher un partenaire pour la France. Pas avant 2019 selon nos pronostics. Mais, les Autorités de Santé françaises pourraient freiner l'ardeur de Titan...

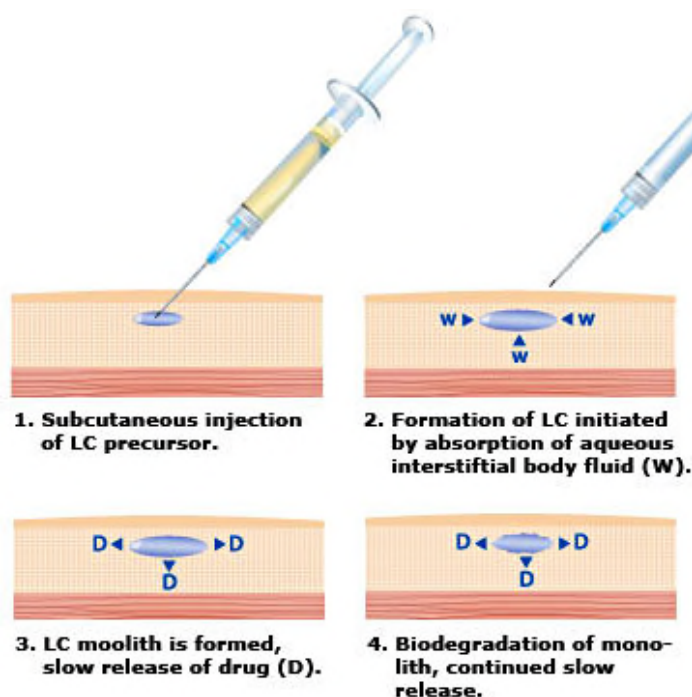
Même si cette forme obtenait une AMM, difficile de prévoir pour elle un avenir radieux. De la buprénorphine pendant 6 mois dans l'organisme. Pas possible d'arrêter le traitement (*sans une procédure chirurgicale*) pendant 1 jour ou 2. Que se passe-t-il pendant 6 mois en cas de consommation d'opiacés agonistes (*méthadone, morphine, héroïne, etc.*) ? L'effet sera bloqué en partie, mais comment va réagir l'usager ? Que faire en cas de douleur intense si le besoin en opioïde s'impose ?

Notre avis : Cette modalité ne s'inscrit absolument pas dans une approche de « Réduction des Risques ». Elle pourrait être adaptée dans le meilleur des cas pour un patient très (très) stable, sans consommations d'opiacés ni de benzodiazépines, à une posologie de buprénorphine plutôt basse et qui imagine facilement en prendre encore pour 6 mois !

2. Les buprénorphine 'dépôt' : match USA – Suède !

Quelques annonces autour de 2 nouvelles formes de buprénorphine dites 'dépôt'. A l'inverse de Probuphine® qui nécessite une procédure chirurgicale d'implantation et d'extraction, rien de tout cela.

Il s'agit d'**injection sous-cutanée** de fluides dont la caractéristique, une fois dans l'organisme, est de libérer la buprénorphine dans un temps donné.



D'un côté, la société suédoise Camurus, inconnue en France, prévoit 2 formes. La première permettant une libération de buprénorphine sur 1 semaine, la seconde sur 1 mois. Face à elle, Indivior qui a misé uniquement sur le développement d'une forme à libération sur 1 mois.

Les 2 technologies sont différentes mais le principe est le même. Inconvénient côté Indivior : il semblerait que le produit doive respecter la chaîne du froid.

Ces médicaments ont déjà été évalués [4, 5]. Une dépêche APM début décembre 2017 nous a appris qu'Indivior a annoncé le vendredi 1^{er} décembre l'obtention de son AMM aux Etats-Unis pour Sublocade®, nom commercial du médicament. De son côté, la FDA a annoncé elle-aussi sa position sur ce médicament, rappelant le contexte de la crise américaine des opioïdes [6] et la nécessité d'élargir les choix thérapeutiques.

Le médicament est donc homologué dans le traitement des troubles modérés à sévères liés à l'utilisation d'opiacés chez des patients qui ont initié (*au préalable*) un traitement avec un médicament à base de buprénorphine sous forme habituelle suivi d'un ajustement de dose, pendant au moins 7 jours. Sublocade® devra être administré par un professionnel de santé. *L'annonce de l'obtention de l'AMM américaine pour Camurus est attendue en début d'année 2018. Le prix annoncé d'une injection mensuelle de Sublocade serait de 1 580 \$ (aux US)* [20].

En Europe, les procédures sont en cours. Difficile de faire la part des choses entre les infos et les intosx des firmes qui annoncent leur médicament avant l'autre, mais il semblerait que pour l'Europe, le médicament du suédois Camurus, CAM2038 (*pas encore de nom commercial*), ait un petit peu d'avance sur celui d'Indivior, RBP 6000, alias Sublocade®.

Outre cet avantage qui pourrait lui permettre d'arriver le premier, le fait de disposer de 2 formes (1 semaine et 1 mois) semble plus intéressant. Pour un patient en délivrance quotidienne depuis des années et qui vit sa substitution opiacée sur un cycle de 24 heures, le passage à une 'prise' mensuelle (*même s'il ne s'agit plus tout à fait de cela*) paraît être un énorme saut dans l'inconnu. Passer progressivement de chaque jour à 1 fois par semaine, deux-trois semaines d'affilée, puis 1 mois et la possibilité de revenir à une sous-cutanée chaque semaine si nécessaire paraît plus raisonnable qu'en prendre d'emblée pour un mois.

Pour ce match USA – Suède, net avantage à la Suède, mais nous sommes en phase d'attente des AMM et tout peut arriver d'ici la mise sur le marché, probablement pas avant 2019, de ces médicaments.

Notre avis : Comme pour Probuphine®, ces buprénorphines 'dépôt' ne s'inscrivent pas dans une approche de « Réduction des Risques ». Elles sont probablement adaptées à des patients là aussi plutôt bien stabilisés et en fin de traitement, pour lesquels la prise quotidienne est une contrainte (*une des dernières...*). **Pas question selon nous, d'initier un TSO par buprénorphine avec une sous-cutanée d'une semaine, encore moins d'un mois après seulement 7 jours de voie orale ou sublinguale.** Cela pourrait être une option en milieu pénitentiaire pour faciliter l'accès au traitement de substitution (*sans les contraintes organisationnelles et le risque de mésusage*), avec bien sûr, le consentement du patient pour une injection sous-cutanée et une 'mise sous buprénorphine' pendant 1 semaine ou 1 mois, après une 'vraie' période d'observation avec un traitement quotidien.

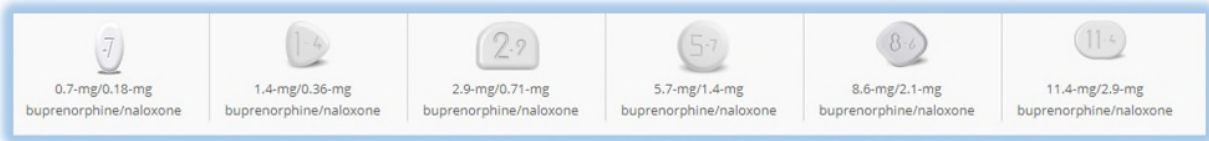
3. *L'extra-terrestre Zubsolv®, association de buprénorphine et de naloxone !*

Bien étrange médicament qui nous arrive là ! C'est la société suédoise Orexo qui a annoncé lundi dans un communiqué l'obtention d'une AMM européenne centralisée pour Zubsolv®. C'est la firme Mundipharma, bien connue aux USA pour être à l'origine de la crise des opioïdes [19], qui a obtenu pour l'Europe les droits de commercialisation. Il est déjà commercialisé aux Etats-Unis depuis près d'un an.



En France, comme nous l'avons vu précédemment, Suboxone® n'a pas réussi à trouver son public. Pas sûr que ce concurrent arrive à faire mieux que Reckitt-Indivior pour capter des patients traités par buprénorphine seule. Si la France est une terre d'élection pour la buprénorphine, elle ne l'a pas été pour son association avec la naloxone. L'idée de punir l'utilisateur à qui viendrait l'idée saugrenue de s'injecter Suboxone® a convaincu certains pays, mais la France a résisté avec un modèle plus axé sur la réduction des risques.

Zubsolv® n'est pas présenté comme un générique de Suboxone®. C'est mieux pour essayer d'obtenir un bon prix auprès des Autorités de Santé. Les dosages proposés (buprénorphine / naloxone) sont : 0,7 mg/0,18 mg, 1,4 mg/0,36 mg, 2,9 mg/0,71 mg, 5,7 mg/1,4 mg, 8,6 mg/2,1 mg et 11,4 mg/2,9 mg et sont destinés à une prise sublinguale.



Une bien étrange gamme qui comporte un très surprenant dosage 8,6 (mg de buprénorphine) ! Peut-être un petit clin d'œil malicieux du laboratoire développeur suédois au concept de transfert d'addiction (*opiacés vers alcool*). Difficile de croire que Mundipharma lance en France ce médicament sur le marché extrêmement réduit de l'association buprénorphine-naloxone, là où Indivior s'est lui-même cassé les dents en voulant imposer Suboxone® à la place de 'son' Subutex®. Mais, parfois, les ambitions des firmes ne tiennent pas compte de la réalité en matière d'attente des soignants et des patients...

Notre avis : Toujours pas très RdR comme approche ! Tout a été dit (et contredit) sur l'intérêt de l'association buprénorphine-naloxone [7] et son intérêt limité a été confirmé par les avis des Autorités de Santé (HAS, Commission Addiction) ainsi que par sa diffusion anecdotique. Le seul intérêt de cette forme est une gamme large de dosages que l'on retrouve aussi avec les génériques de Subutex®.

4. Buprénorphine IV, RdR de chez RdR !

Cela fait déjà plusieurs années que la substitution injectable fait débat en France ! Si certains pays proches de nous ont adopté des programmes 'héroïne injectable', on ne sent pas une telle attirance de nos responsables des politiques de santé vers cette modalité, malgré le fait qu'elle ait démontré, méta-analyse d'études à l'appui [8], son efficacité.

Mais Bupréland oblige, c'est sur le berceau de la buprénorphine injectable que se sont penchées les bonnes fées de la substitution opiacée à la française !

L'absence d'un médicament injectable à moindre risque et surtout du système d'accompagnement qui va avec, comprenant des lieux dédiés et une éducation aux risques liés à l'injection (ERLI), a contribué à pérenniser le détournement de Subutex® avec un mésusage par voie veineuse qui touche aux alentours de 15 % des usagers. Le recours au sulfate de morphine, injecté dans plus de la moitié des cas, montre lui-aussi le manque de solutions pour des usagers non encore prêts à renoncer à l'injection.

La population d'injecteurs de buprénorphine pouvant être estimée à près de 10 000 usagers, pas toujours au contact des professionnels du soin, il était évident que le besoin d'une forme buprénorphine IV allait se faire sentir. Les positions de la MILDECA et de la Commission des Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM vont clairement dans ce sens [9].

Peu d'informations circulent sur ce projet. Mais depuis l'enquête Pré-Bup IV menée par une équipe de Marseille [10, 11], nous savons que le processus de développement et d'évaluation clinique est engagé avec, selon nos informations, la firme Ethypharm qui pourrait déposer une demande d'AMM en 2018 ou 2019.

Des questions se posent sur la mise à disposition de cette substitution injectable par buprénorphine. Sera-t-elle uniquement accessible aux usagers sur un mode exclusivement supervisé, en milieu spécialisé ? Ou pourront-ils se voir remettre plusieurs 'doses' (take-home), évitant ainsi la fréquentation quotidienne des centres de soins ? Dans le premier de cas de figure, il y a fort à parier que cette modalité ne touchera qu'une faible partie d'usagers, ceux qui fréquentent tous les jours les CSAPA !

Notre avis : Approche ultra RdR ! La buprénorphine IV s'adressera à des patients pour lesquels l'entrée dans le soin passe par la proposition d'une substitution injectable. Elle sera adaptée pour les patients

injecteurs réguliers de buprénorphine, qui ne sont pas demandeurs de méthadone comme moyen de renoncer à l'injection de comprimés sublinguaux de buprénorphine. Pas sûr que les injecteurs de sulfate de morphine, en recherche d'un effet opiacé plus prononcé, adoptent cette solution.

5. Orobupré®, le 'super' Subutex® !?

Nous avons appris fin novembre que l'ANSM avait donné une réponse favorable à la demande d'AMM pour l'Orobupré® (2 et 8 mg), déposée par Ethypharm [12].

L'Orobupré® est une nouvelle forme de buprénorphine qui se présente sous forme de comprimé orodispersible. Le comprimé est à poser sur la langue et se dissout en quelques secondes, ce qui le rendrait attrayant dans le cadre des prises supervisées. Plus encore, c'est un meilleur confort de prise qu'on peut attendre de ce nouveau médicament. Beaucoup d'usagers se plaignent des contraintes liées à l'absorption sublinguale. Il est probable qu'une partie des patients qui ne répondent pas à un traitement par Subutex® ou génériques, ne laisse pas le comprimé 10 minutes sous la langue. D'ailleurs, de façon très perspicace, la firme Indivior communique sur la nécessité de suivre à la lettre les modalités d'administration et de respecter le temps de dissolution pour améliorer la biodisponibilité de la forme sublinguale.

Il est vrai que Subutex®, et c'est aussi valable pour ses génériques et Suboxone®, souffre d'une faible biodisponibilité, surtout si les conditions de dissolution sublinguale ne sont pas optimales. Dans le cas d'Orobupré®, la biodisponibilité de la buprénorphine sous cette forme serait en moyenne supérieure de 30 % à celle qu'on obtient avec Subutex® et ses génériques.

Ce qui nécessitera obligatoirement des adaptations de posologie pour des patients qui ont déjà bénéficié de Subutex® ou de ses génériques.



Le médicament a déjà été mis à disposition des usagers début 2017 au Royaume-Uni (*sous le nom d'Espranor®*) et leurs premiers retours vont effectivement dans le sens d'un plus grand confort de prise et d'un meilleur 'ressenti'. Toutes les informations sur le médicament sont disponibles sur un site dédié [13].

Orobupré® pourrait être à disposition des patients français en fin d'année 2018 (*annonce de la firme, dépêche APM, décembre 2017*), le temps d'obtenir l'avis de la Commission de Transparence et le prix, nécessaires pour la diffusion en pharmacie d'officine.

Néanmoins, la firme a aussi annoncé que dès mai ou juin 2018, elle le mettra à disposition des CSAPA associatifs (*pour lesquels l'agrément aux collectivités n'est pas nécessaire*), si ceux-ci jugent utile de le délivrer à leurs patients-usagers. Cette période de mise à disposition dans les CSAPA permettra d'avoir un premier avis sur le bénéfice supposé de ce médicament avant qu'il ne soit disponible à la prescription par les médecins généralistes et disponible en pharmacie d'officine, donc au plus grand nombre. Les CSAPA associatifs auront donc un rôle de précurseurs et d'expérimentateurs dans la mise à disposition de ce nouveau médicament.

Une question se pose et s'est d'ailleurs posée lors des discussions en Commission des Stupéfiants et des Psychotropes. C'est celle du potentiel de détournement d'Orobupré® [14]. La composition d'un tel médicament exclut généralement des particules insolubles que l'on retrouve dans des galéniques plus classiques (talc, amidon, etc.).

Un injecteur de Subutex® qui rencontrera Orobupré® risque donc de l'adopter. Il n'est pas impossible que certains médecins, avec une approche très RdR, prescrivent délibérément Orobupré® à des injecteurs de Subutex®, avec un objectif de réduction des risques liés à l'injection.

Mais, à l'inverse, nous pensons qu'un usager qui ne s'est jamais injecté de drogues et qui ne s'est jamais injecté de buprénorphine a très peu de chance de démarrer une carrière d'injecteur avec Orobupré®.

Ceci étant dit sur le potentiel de détournement, il nous paraîtrait dommage que ce médicament ne serve qu'à une réduction des risques liés à l'injection et qu'il ne remplisse pas la fonction à laquelle il semble se destiner.

Notre avis : 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®.

Conclusion

Cela fait désormais près de 25 ans que les TSO (*Traitements de Substitution Opiacée*) ont conquis la France, avec un peu de retard sur d'autres pays européens.

Le 'french system', basé sur un accès large à la buprénorphine en médecine de ville à côté d'une mise à disposition de la méthadone en milieu spécialisé, a permis de rattraper le retard pris sur nos voisins.

Ceux qui étaient contre les TSO avant 1995 (*et ils étaient nombreux*), ou ceux qui y étaient indifférents, se sont ralliés et expliquent désormais aux plus jeunes professionnels comment les mettre en œuvre. Mais, peu importe, le temps a fait son œuvre et c'est tant mieux !

Aujourd'hui, plus qu'au TSO, c'est à la Réduction des Risques et des Dommages que se sont converties l'addictologie française et les Autorités de Santé. Il ne s'agit plus de traiter l'addiction à tout prix, notamment en accompagnant les patients sur le chemin de l'abstinence, mais plutôt de proposer un éventail le plus large possible de solutions permettant de réduire considérablement les risques et les dommages liés à la consommation de substances psychotropes.

Les MSO (*Médicament de Substitution Opiacée*) font partie de cet éventail et, dans la plupart des cas, prescrits dans un contexte de réduction des risques, au sens le plus large du terme. Et c'est encore tant mieux !

Il est donc assez surprenant d'assister à des tentatives pour bannir les acronymes MSO et TSO, pourtant adoptés par consensus par la communauté addictologie française en 2004 [15], et les remplacer par de nouveaux acronymes comme MAO (*Médicament de l'Addiction aux Opiacés*). Cela se passe souvent au cours de colloques ou symposiums où il est question de 'traitements de fond de la conduite addictive' que seraient les MAO, à l'inverse des MSO qui ne seraient qu'une approche de type RdR, issue du 'canal historique' [16] ...

Car, dans l'annonce des nouvelles formes du buprénorphine, ce que l'on voit arriver, ce sont des traitements dont l'objectif principal est de limiter les mésusages en 'bloquant' sur des temps de plus en plus long le système opioïde.

De surcroît, avec des agonistes partiels, peu satisfaisants en terme d'effet opiacé et agissant comme antagoniste des opioïdes illicites (*voire de traitements opioïdes de la douleur*) que pourraient utiliser l'usager avec son « traitement de fond de la conduite addictive » implanté ou déposé sous la peau. Le nom de marque de la forme 'dépôt', « Sublocade® », pas besoin d'être bilingue pour comprendre la philosophie de soin derrière ce traitement mensuel.

L'arrivée des formes 'implant' (Probuphine® – 6 mois) ou 'dépôt' (Indivior et Camurus) semble bien témoigner d'une approche très américaine. La crise des opioïdes, comme elle est désormais nommée [17], provoque l'envie des firmes pharmaceutiques de proposer des solutions assez radicales. Le nombre de patients à traiter est tel que l'on perçoit aisément l'intérêt de proposer des solutions de ce type.

Pour des patients dépendants d'opioïdes analgésiques, sans l'étiquette de « toxicomane » et les pratiques d'usage de drogues qui vont avec, ces solutions peuvent être adaptées à quelques-uns, plus dépendants qu'addicts mais cela reste à voir...

A l'inverse, pour ceux qui fréquentent nos CSAPA et les cabinets de médecine de ville, une approche 'réduction des risques' nous semble plus opportune.

Il nous faut garder à l'esprit que les solutions visant à élaborer des stratégies de type galénique pour combattre le mésusage précipitent les usagers 'mésuseurs' vers le marché parallèle. **La mise sur le marché de formes abuse-détterrent d'oxycodone par exemple (*dissuasives de l'abus*) a orienté une partie des millions d'américains devenus dépendants de cette molécule vers des opioïdes analgésiques présents sur le marché noir, vers l'héroïne et surtout les fentanylloïdes, plus dangereux encore en matière de mortalité.**

Sur notre page Facebook, suite à une publication sur le sujet, un de nos correspondants a écrit : « *Dans la bataille du détournement, les labos ne sont pas prêts de gagner...* ». En effet, pour ceux qui sont encore en recherche d'effets psychoactifs des substances, la réduction des risques et la responsabilisation des usagers nous paraissent préférables à des solutions pharmacologiques proposées par des firmes et parfois acceptées par des Autorités de Santé qui, démunies, acceptent faute de mieux ces vraies 'fausses solutions'. Cela a été le cas principalement aux États-Unis. Pas en France pour l'instant.

Ces nouvelles formes 'dépôt' et 'implant' nous paraissent utiles, mais uniquement pour des patients qui ont arrêté leur consommation de substances illicites, ceux qu'on appelle, sans que cela signifie grand-chose, les patients stabilisés. Ils sont bien moins nombreux que les firmes imaginent. Pas sûr toutefois que des patients extrêmement bien stabilisés depuis des années avec de faibles doses quotidiennes de buprénorphine (*ou de méthadone*), rassurés par leur prise quotidienne, se précipitent vers une injection sous-cutanée mensuelle de buprénorphine... A voir.

La nouvelle association de buprénorphine et de naloxone aux dosages aussi surprenants que ceux proposés par Zubsolv® nous paraît peu utile en France, compte-tenu de la performance très moyenne de son prédécesseur Suboxone®.

L'étude d'une forme de buprénorphine injectable, et potentiellement d'une héroïne médicalisée, va dans le sens du développement d'une approche 'entrée dans le soin' et 'réduction des risques' pour des patients à la périphérie du système de soins. A défaut de disposer d'héroïne injectable, un cadre de prescription contrôlée de sulfate de morphine (*Skenan 100 et 200 mg par exemple, qui a la préférence des usagers*) pourrait être mis en place, en attendant que soit étudiée l'option héroïne médicalisée.

Orobupré® satisfera probablement une partie des usagers, compte-tenu du confort de prise qu'il apporterait aux patients et d'un gain de biodisponibilité qui pourrait correspondre à l'attente de certains en termes d'effet. Cependant, les patients stabilisés depuis longtemps avec une buprénorphine sublinguale pourraient ignorer cette buprénorphine.

Bienvenue à Bupréland !

En synthèse

Buprénorphine Implant -Probuphine®

Avantages

Durée d'action 6 mois après pose des implants.
Pratiquement aucun risque de détournement.

Inconvénients

Gestes chirurgicaux pour la pose et l'extraction des implants.
Gestion de la douleur compliquée en raison des propriétés agoniste partiel/antagoniste de la buprénorphine si le recours à des opioïdes analgésiques s'avérait utile. Idem en cas d'hospitalisation en urgence.
Risques à évaluer en cas d'utilisation d'opiacés illicites ou de benzodiazépines par des usagers toujours en quête d'effets psychoactifs.
Approche très nord-américaine, pas très RdR, orientée contre le mésusage.

Perspectives

Probablement réservé à la prescription en milieu hospitalier compte-tenu des conditions d'implantation.
Uniquement pour des patients ultra-stabilisés, consentants et bien informés.
Accès au marché français ? Disponible fin 2018 ou début 2019.

Buprénorphine dépôt – Sublocade® et CAM 2038

Avantages

Durée d'action 1 mois (Indivior et Camurus) ou 1 semaine (Camurus).
Pas de geste chirurgical comme pour Probuphine®. Aucun risque de détournement.
Nouvelle approche.

Inconvénients

Les mêmes que pour Probuphine*, liés à la diffusion sur 1 mois (ou 1 semaine). Gestion de la douleur si nécessaire et co-consommation d'opiacés (illicites) ou de benzodiazépines ?
Probablement nécessaire de compléter avec des prises quotidiennes de buprénorphine (coût de traitement majoré).
Respect de la chaîne du froid pour Sublocade® (Indivior).
Idem que pour Probuphine®, approche très nord-américaine, pas très RdR, orientée contre le mésusage.
Coût très élevé (1 580 \$ annoncé pour les USA), prix en Europe ? en France ?

Perspectives

Uniquement pour des patients stabilisés, consentants et bien informés.
Compte-tenu de la nécessité de réserver ces formes à des patients stabilisés avec une évaluation des consommations de psychotropes, les Autorités de Santé pourraient en réserver la prescription en milieu spécialisé. Disponible en 2019.

Zubsolv®

Avantages

Large gamme de dosages.
Dissolution 5 min (au lieu de 10 min pour Subutex® et ses génériques).

Inconvénients

Les mêmes que pour Suboxone® : risque de compétition sur les récepteurs [7] (naloxone vs. buprénorphine), combinaison bupré-naloxone peu attrayante (en France) pour les patients-usagers...
Nouveaux dosages difficiles à mémoriser pour la prescription.

Perspectives

Incertitude de voir ce médicament en France compte-tenu de la faible diffusion de Suboxone®.

Buprénorphine IV

Avantages

Tous ceux d'une substitution injectable pour faire entrer dans le soin des injecteurs, en l'occurrence de buprénorphine. Approche très RdR.

Inconvénients

Pas forcément adaptée pour tous les injecteurs, notamment d'agonistes purs (morphine, héroïne).
Risque d'un régime de prise supervisée en milieu spécialisé sans take-home.

Perspectives

Probablement réservée aux CSAPA, donc uniquement pour des patients les fréquentant quotidiennement.
Pas avant 2020.

Orobupré®

Avantages

Amélioration du confort de prise, dissolution en quelques secondes.
Amélioration de la biodisponibilité de la buprénorphine et de son effet substitutif.
Risques limités en cas d'injection.

Inconvénients

Pas bio-équivalent à Subutex® et ses génériques, donc nécessite une adaptation de posologie.
Potentiel de détournement par voie IV pour des patients injecteurs de comprimés sublinguaux de buprénorphine et les risques associés ?

Perspectives

Commercialisation printemps 2018.
Pourrait souffrir de l'attachement des patients (*et des médecins*) à la marque Subutex® (?).

Liens d'intérêt : Dans le cadre de la rédaction de cet article, les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêt avec les nombreuses firmes qui commercialisent ou commercialiseront les médicaments cités.

Références consultables :

1. <http://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/buprenorphine-hd/759-injection-de-buprenorphine-reduction-des-risques-et-politique-globale-en-matiere-de-tso-quelle-substitution-injectable.html>
2. <http://rvh-synergie.org/images/stories/pdf/e-dito-3-medicaments-et-addictions-top-flop.pdf>
3. <https://www.prnewswire.com/news-releases/titan-pharmaceuticals-partners-with-molteni-to-market-Probuphine®-in-europe-300562280.html>
4. <http://www.empr.com/drugs-in-the-pipeline/long-acting-buprenorphine-formulation-shows-promise-for-opioid-dependence/article/516783/>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28655025>
6. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm587312.htm>
7. http://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/association_bupnrphine-naloxone_flyer_57.pdf
8. <http://bjp.rcpsych.org/content/207/1/5>
9. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/eccde1882473fd6fedceac963277550c.pdf
10. <https://www.youtube.com/watch?v=DnKUHS28fTw>
11. <http://www.lacdargent.org/index.php/les-usagers-consultes-sur-la-buprenorphine-injectable/>
12. <https://www.psychoactif.org/forum/t29064-p1-buprenorphine-disponible-sous-une-nouvelle-galenique-orobupre.html>
13. <http://www.espranor.com/home.php>
14. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f34b85fdd7328749fb73db7f26be24bb.pdf
15. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf
16. <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:u34XCANeFewJ:www.loraddict.org/espace-documentaire/category/15-jade-2016.html%3Fdownload%3D30:addiction-aux-opiac%25C3%25A9s-la-r%25C3%25A9alit%25C3%25A9-de-la-prise-en-charge-en-france-et-dans-le-monde-pr-f-paille+%&cd=10&hl=fr&ct=clnk&gl=fr>
17. <https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/opioids/opioid-overdose-crisis>
18. <http://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Opioides et risques addictifs mythes et realites.pdf>
19. <http://www.iflscience.com/health-and-medicine/oxycotin-how-purdue-pharma-helped-spark-opioid-epidemic/>
20. <http://abcnews.go.com/Health/wireStory/us-approves-monthly-injection-opioid-addiction-51499674>

Analyse bibliographique :

La prégabaline et la gabapentine, inefficaces dans la lombalgie chronique (méta-analyse)

Dr Christian Lucas, Lille (59)

Les données disponibles des gabapentinoïdes, prégabaline et gabapentine, dans le traitement de la lombalgie chronique sont limitées et insuffisantes pour démontrer leur efficacité, selon une méta-analyse de la littérature publiée dans Plos Medecine en août 2017.

La publication de cette revue de la littérature nous a amené à en discuter et à mettre ses conclusions en perspective avec d'autres données.



Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Harsha Shanthanna , Ian Gilron, Manikandan Rajarathinam, Rizq AlAmri, Sriganesh Kamath, Lehana Thabane, Philip J. Devereaux, Mohit Bhandari

Published: August 15, 2017 • <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002369>

<http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002369>

D'après une dépêche APM du 31 août 2017.

La lombalgie chronique est très fréquente, touchant entre 50 % et 80 % de la population à un moment de la vie selon les études. Une grande part des patients sont traités par des antalgiques classiques sans obtenir un soulagement satisfaisant de leur douleur, rappellent Harsha Shanthanna de la McMaster University à Hamilton et ses collègues dans Plos Medicine. La prégabaline et la gabapentine sont deux anti-épileptiques qui sont également indiqués dans les douleurs neuropathiques périphériques. Malgré l'absence de recommandations, ces deux gabapentinoïdes sont de plus en plus utilisés dans le traitement de la lombalgie chronique. Mais leur utilisation chronique favorise le risque d'effets indésirables et augmente les dépenses de santé.

Pour faire le point sur l'intérêt de ces médicaments dans la lombalgie chronique, les chercheurs ont effectué une revue de la littérature, identifiant 8 essais cliniques évaluant de manière randomisée et contrôlée des gabapentinoïdes chez des adultes pendant plus de 3 mois.

Les 3 études comparant la gabapentine à un placebo étaient de très faible qualité et globalement, la gabapentine était associée à une diminution minimale et non significative de la douleur (différence moyenne de 0,22 unité sur l'échelle d'évaluation numérique).

Pour les 5 études évaluant la prégabaline contre un comparateur actif, de mauvaise qualité également, les chercheurs n'ont pas pu analyser les données de manière poolée en raison de leur trop grande hétérogénéité. Les résultats de la plus grande d'entre elles montrent que l'ajout de la prégabaline au tapentadol n'a pas permis de soulager la douleur.

Les données de sécurité et de tolérance suggèrent un risque accru d'effets indésirables avec les gabapentinoïdes : avec la gabapentine, des vertiges (RR=1,9 par rapport au placebo), une fatigue (RR=1,85), des difficultés mentales (RR=3,34) et des troubles de la vue (RR=5,72). Pour la prégabaline, les vertiges étaient aussi plus fréquents qu'avec le comparateur actif (RR=2,7). Cette étude confirme que les données sur l'efficacité des gabapentinoïdes dans la lombalgie chronique non spécifique sont limitées et que les résultats disponibles ne justifient pas leur usage dans cette indication, concluent les chercheurs.

.....

En France, dès 2008, l'intérêt limité des gabapentinoïdes dans cette indication était évoqué : <http://www.rhumatologie.asso.fr/05-Bibliotheque/Publications/Revue75/75-12-Bannwarth.pdf>

REVUE DU
RHUMATISME

Éditorial

Les antiépileptiques ont-ils une place dans le traitement des douleurs
rhumatologiques ?[☆]

Is there a role for anticonvulsivants in the management of rheumatic pain?



La spécialité Lyrica® est prescrite en grande partie dans des indications hors-AMM, notamment maladies du système ostéo-articulaire, comme on peut le lire dans l'avis de la HAS en 2017 :

http://www.pfizer.fr/sites/default/files/content_types/lyrica_at_2017-05-03.pdf

En 2016, l'étude PRECISE (*Pregabalin in Addition to Usual Care for Sciatica*), randomisée multicentrique conduite en double aveugle et contrôlée *versus* placebo, a été réalisée entre septembre 2013 et mars 2015. Les résultats de cette étude n'incitent pas à la prescription de prégabaline pour le soulagement des douleurs de la sciatique.

<https://www.univadis.fr/viewarticle/la-pregabaline-inefficace-sur-la-sciatique-503690>

Concernant la gabapentine, moins utilisée semble-t-il en France (hors-AMM), elle fait l'objet d'un usage détourné croissant aux USA. Son nom de rue est "**Johnnys**" et on en parle comme du nouvel "Oxy".

<http://www.wxyz.com/news/local-news/investigations/with-abuse-on-the-rise-experts-warn-about-johnnys-the-prescription-drug-gabapentin>

En 2016, l'agence du médicament en France (l'ANSM) avait émis un signal concernant le détournement de Lyrica® à des fins récréatives.

http://www.francetvinfo.fr/sante/drogue-addictions/l-anism-alerte-sur-le-detournement-du-lyrica-a-des-fins-recreatives_1530921.html



Les addictions, c'est comment ailleurs ?



Aujourd'hui : L'Italie

Ernesto de BERNARDIS, Syracuse, Italie

Ndlr : Le Flyer démarre une série d'articles. Il s'agit pour Benjamin Rolland d'interroger un collègue étranger sur les addictions et leur prise en charge dans son pays, au travers d'une interview standardisée d'une dizaine de questions. Elles portent sur les usages de substances, le système de soins, l'état des réflexions en matière de réduction des dommages et de législation sur les substances. L'occasion de découvrir les différences et ressemblances parfois méconnues avec des pays voisins ou au contraire très éloignés.

Pouvez-vous vous présenter en quelques lignes ?

Je m'appelle Ernesto de Bernardis. Je suis médecin, spécialisé en pharmacologie clinique. Je travaille en addictologie depuis 1998. J'ai d'abord exercé 4 ans à Ivrea, dans le nord de l'Italie, puis en Sicile à Augusta et Lentini, près de Syracuse. Sur la photo ci-jointe, vous pouvez me voir dans mon bureau à Lentini.

Je suis membre du comité scientifique national de la *Società Italiana Tossicodipendenza* (SITD), qui est la plus ancienne société savante italienne dans le domaine des addictions. Je coordonne le blog de la SITD, qui s'appelle *Dedizioni* (« Engagements »), que vous pouvez consulter ici : <http://blog.sitd.it>.



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

Les principales données épidémiologiques pour l'Italie en matière d'addiction sont présentées annuellement dans un rapport appelé « *Relazione al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze in Italia* » (<http://www.politicheantidroga.gov.it/it/attivit%C3%A0-e-progetti/pubblicazioni/relazioni-annuali-al-parlamento-sullo-stato-delle-tossicodipendenze-in-italia/>). Par ailleurs, l'EMCDDA produit régulièrement des informations sur la situation des usages de substances en Italie (<http://www.emcdda.europa.eu/publications/country-drug-reports/2017/italy>).

Je peux aussi vous parler de ce que je constate dans mon activité clinique quotidienne. Mon cabinet est situé dans une zone rurale, à 20 km d'une grande ville. Si nous avons une population assez stable d'anciens usagers d'héroïne, nous observons moins de nouvelles admissions pour usage d'opiacés, et davantage de nouveaux patients viennent pour des problèmes d'usage de cocaïne ou d'alcool.

Par ailleurs, l'héroïne est de plus en plus souvent fumée sur des feuilles d'aluminium. Cela réduit les risques d'overdose et de transmission d'agents infectieux, mais cela retarde également la prise de contact avec les services médicaux. Nous suivons par ailleurs un petit nombre de très jeunes usagers de cannabis qui nous sont ramenés par des parents inquiets. Mais les problèmes de cannabis ne sont pas très fréquents dans notre patientèle, même si l'usage de cannabis se répand de manière importante. Enfin, nous recevons un nombre croissant de personnes pour gambling, et occasionnellement pour d'autres problématiques d'addiction comportementale, comme la pratique inadaptée des réseaux sociaux ou des jeux vidéo multi-joueurs. Ces dernières années, le gambling est devenu la préoccupation numéro 1 des responsables de santé en matière d'addictions. Ce choix se fait au détriment des autres addictions, moins « glamour » sans doute, mais qui pourtant continuent leurs ravages...

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

L'Italie a autorisé l'utilisation du cannabis dans certaines indications médicales, mais pour cela, vous devez prescrire un type de cannabis très régulé, produit par un institut pharmaceutique de l'armée, et qui peut être acheté en pharmacie. Aucun cannabis « maison » n'est autorisé. Il y a eu une proposition au parlement pour une loi visant à réguler l'usage personnel et récréatif de cannabis, mais ce projet n'a pas été débattu en session plénière jusqu'ici.

La possession et l'usage de petites quantités de drogues illicites, y compris d'héroïne et de cocaïne, ne sont pas considérés comme un crime et n'amènent pas à des sanctions pénales, mais à certaines limitations administratives (permis de conduire, passeport, etc.). Il existe des seuils légaux, et si vous êtes contrôlé avec des quantités plus importantes que ces seuils, alors c'est considéré comme un crime et vous risquez la prison.

L'Italie – comme l'Autriche – possède une forme médicale de GHB pour le traitement de l'alcoolisme (oxybate de sodium), mais sinon, le GHB n'est pas autorisé. La liste des nouvelles substances psychoactives fait périodiquement l'objet de mises à jour par les autorités de santé. Il n'existe pas de procédures « catch-all » comme au Royaume-Uni.

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

Non, malheureusement, il n'y a pas de spécialisation officielle, que ce soit en médecine ou en psychologie. Les structures publiques d'addictologie s'appellent « *Servizi per le Tossicodipendenze* » (SerT), et « *Servizi per le Dipendenze* » (SerD). Je reviendrai sur les missions et le fonctionnement de ces structures plus loin. Pour un médecin, travailler dans ce type de structures requiert, depuis une loi de 1999, une spécialisation en pharmacologie, toxicologie, psychiatrie, médecine interne, ou « hygiène », avec une préférence pour les deux premières spécialités. Les médecins qui ont commencé leur exercice avant 1999 peuvent n'avoir aucune de ces spécialités.

Il existe de nombreux masters universitaires d'addictologie, mais ils ne sont pas obligatoires et peuvent même ne pas être reconnus pour être admis à l'hôpital public. Le manque de diplômes et de prérequis officiels est un problème sérieux, car cela a produit une trop importante hétérogénéité dans les parcours, les types de prise en charge et la protocolisation des soins. De manière similaire, il existe un déficit en matière de recommandations nationales et les sociétés scientifiques sont fragmentées.

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

Depuis 2000, l'Italie a un système de santé extrêmement régionalisé. Il existe donc des différences d'organisation, même si elles ne sont pas toujours majeures. En tous les cas, le système de soins n'est pas forcément compatible entre les différentes régions. Le territoire est réparti en plus de 500 offices territoriaux appelés soit SerD ou SerT, mais en pratique ces structures reçoivent toutes sortes d'addictions, et font même de la prévention. Dans certaines régions, certaines structures différentes des SerD/SerT sont spécialisées en alcoologie. Les SerD/SerT sont donc disséminés dans toute l'Italie et sont hiérarchiquement sous la tutelle des départements de santé mentale, ou bien, moins souvent, de départements spécifiquement appelés « addictologie » ou bien de médecine territoriale. En Lombardie, il existe aussi un petit nombre de structures privées et accréditées, les *Servizi Multidisciplinari Integrati* (SMI), qui ont un fonctionnement similaire à celui des SerT/SerD. Dans toutes ces structures, les prises en charge proposées aux patients et leurs proches sont gratuites, de même que les traitements médicamenteux délivrés.

La loi impose que tout SerT/SerD dispose d'un nombre minimum de médecins, d'infirmiers, de psychologues, d'assistants sociaux et d'éducateurs (et parfois aussi de sociologues ou d'enseignants). Ces structures doivent offrir tout l'éventail des prises en charge considérées comme indiquées pour les addictions. En pratique, il est difficile d'honorer cette dernière obligation, à la fois pour des raisons budgétaires et parce qu'il est difficile de trouver du personnel. Il y a ainsi de nombreux centres sans psychologues, ou même sans médecins. D'une manière générale, les traitements médicamenteux sont disponibles à peu près partout.

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

Les structures d'hospitalisation en addictologie sont des institutions privées et accréditées qui sont rémunérées par des financements publics, et exigent généralement que les patients soient adressés directement par un SerT/SerD. Il existe également des communautés thérapeutiques non-accréditées qui peuvent facturer directement les patients, mais ces structures ne fonctionnent généralement pas avec le système public. Elles acceptent le plus souvent directement les patients qui se présentent à elles. Il existe très peu de centres de sevrage de très court séjour.

Les Alcooliques Anonymes sont également présents en Italie, ainsi que les mouvements dits « Hudoliniens »¹. Le plus souvent, ces mouvements fonctionnent sous forme de communautés ambulatoires, qui acceptent des patients adressés par le public ou bien se présentant directement. Après de nombreuses années de relations difficiles, au cours de la dernière décennie s'est développée une bonne coordination entre les SerT/SerD et les communautés thérapeutiques. La responsabilité des prescriptions médicamenteuses pour les patients en communautés, notamment pour les traitements de substitution, est généralement assumée par le SerT/SerD le plus proche.

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

En Italie, nous disposons de méthadone racémique sirop à 0,1 % et 0,5 %, ainsi que, plus récemment, de lévométhadone sirop à 0,25 % (seulement dans quelques régions). La buprénorphine et la buprénorphine-naloxone sont disponibles en comprimés sublinguaux dosés à 2 ou 8 mg. La forme 0,4 mg n'a jamais réellement été disponible. Toutes ces spécialités sont presque exclusivement prescrites et dispensées en SerT/SerD. La morphine, la codéine, et l'héroïne, ne sont pas autorisées en tant que traitement de substitution.

¹ Wladimir Hudolin était un psychiatre croate qui a développé des « clubs des alcooliques en traitement (CAT) », avec une approche dite socio-écologique, où la famille et la communauté sont considérées comme des ressources clefs de la prise en charge.

La méthadone est beaucoup plus utilisée que les spécialités à base de buprénorphine, mais elle souffre d'une plus mauvaise image dans la population générale et parmi les professionnels de santé. En fait, le mot méthadone est même utilisé en conversation courante pour parler d'une solution palliative mais inefficace à un problème.

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

Depuis 2007, la prescription de MSO ne peut être initiée que par un médecin de SerT/SerD, alors qu'avant, tout médecin pouvait démarrer ce type de traitement. Sur la base d'un programme thérapeutique proposé par le SerT/SerD, les autres médecins peuvent toutefois poursuivre la prescription, mais le programme de soins doit être réévalué par le SerT/SerD au minimum tous les 90 jours.

Bien qu'autorisée, la poursuite de la prescription de MSO par le généraliste n'est pas fréquente, parce que le patient doit alors aller chercher son traitement en pharmacie, ce qui est très stigmatisant en Italie et décourage de nombreux patients. De plus, étant donné le grand nombre de SerT/SerD, il est généralement plus facile de se procurer le traitement dans ces structures, à l'exception de certaines zones soumises à des limites géographiques ou saisonnières (par exemple, les régions alpines en hiver, ou bien certaines petites îles italiennes).

L'accès aux MSO est généralement immédiat, que ce soit pour la méthadone ou pour les spécialités à base de buprénorphine. La majorité des SerT/SerD n'a pas de liste d'attente, à l'exception peut-être des structures de très grandes villes avec personnel insuffisant.

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

Il y a des initiatives de RdRD dans de grandes villes italiennes comme Bologne, Milan, Rome ou Palerme, mais ces initiatives n'ont pas été coordonnées et ne sont donc pas homogènes en termes de méthodes. Elles souffrent constamment de problèmes de financement. Les politiciens locaux ont toujours un rôle majeur pour ou contre de tels projets, qui sont ainsi périodiquement financés ou au contraire suspendus, en fonction des alternances politiques. Aucune structure d'injection supervisée n'a jamais été autorisée. La RdRD repose surtout sur la distribution de méthadone par des bus ou des camions, et sur des dispositifs statiques ou mobiles d'échange ou de distribution de seringues et de préservatifs. Récemment, la loi a inclus la nécessité de mesure de RdRD dans les prises en charge ordonnées par la justice en SerT/SerD. En pratique toutefois, cela n'a pas encore été réellement développé, pour des raisons à la fois politiques, économiques et culturelles.

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

Les sites d'injection supervisée ne sont pas autorisés en Italie, et le débat sur ce type de structures n'a jamais eu lieu au gouvernement ou au parlement, devant l'opposition de la plupart des partis politiques.

Traduction : Benjamin Rolland (Service Universitaire d'Addictologie de Lyon, 69)