

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 2018

N° 71

- **Editorial :**
Naloxone, pour une diffusion large et efficiente (*ce qui n'est pas le cas actuellement*) page 3
- **Analyse bibliographique :** page 4
Buprénorphine seule ou avec naloxone : Qu'est-ce qui est le plus sûr ?
Dr Maroussia Wilquin, Abbeville (80), Mustapha Benslimane, Paris (75)
- **Pas d'impact de la mise sur le marché d'une forme inviolable d'oxycodone en Australie sur les mésusages d'opioïdes** page 5
Pr Benjamin ROLLAND, Lyon (69) et commentaires de Mustapha Benslimane
- **Douleur chronique, opioïdes et risques addictifs** page 7
*Après la surexposition (crise américaine), les restrictions tout azimut !
Pr Serge PERROT, Paris (75), Pr Olivier COTTENCIN, Lille (59)*
- **Douleurs liées aux mucites : episil®, pourquoi pas ?** page 15
Pr René-Jean BENSADOUN, Nice (06) et al.
- **L'addiction, c'est comment ailleurs ? Aujourd'hui : l'Inde** page 23
*Lekhansh SHUKLA, Bangalore, Etat du Karnataka
Et 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"

Editorial : naloxone, pour une diffusion large et efficace (ce qui n'est pas le cas actuellement)

Chères lectrices, chers lecteurs,

Mai 2018, pas de révolution 50 ans après de celle de 68 ni même beaucoup d'évolutions depuis le début de l'année.

Nous évoquions dans l'éditorial du précédent Flyer (n° 70, février 2018) le peu d'avancées sur les sujets baclofène (*hormis une polémique qui a repris suite à la communication des conclusions du CSST*), cannabis, méthadone en ville et PES en prison. Nous en sommes toujours au point mort sur ces sujets au moment de la rédaction de cet éditorial. Ce qui a bougé n'est pas très reluisant et notamment l'absence totale de perspective Santé Publique sur le sujet Cannabis avec le projet de contraventionnalisation en l'absence de toute réflexion ou avancée sur la dépenalisation, voire la légalisation...

Côté réduction des risques, on progresse ! Après Nalsuce®, le kit nasal de naloxone qui a obtenu son AMM en début d'année, voici maintenant annoncé pour fin d'année un kit IM en attente d'obtenir le précieux sésame lui permettant d'arriver lui-aussi dans nos structures puis, plus tard (*après l'obtention du prix*), dans les pharmacies du pays pour arriver enfin auprès des usagers de drogue et leurs entourages. D'autres kits nasals pourraient suivre comme celui de Mundipharma (Nyxoid)

<https://medicalxpress.com/news/2017-11-reversing-opioid-overdose-naloxone-nasal.html>

Mais force est de constater qu'il n'y pas un engouement de tous autour de la mise à disposition de ces kits malgré les actions bien menées par les Autorités de Santé, Pouvoirs Publics, Commissions et Sociétés Savantes ! Certes, le nombre de décès annuel par overdose d'opiacés ou opioïdes est sans commune mesure avec ce qu'il se passe dans d'autres pays, mais pour autant le dispositif DRAMES ne cesse de rappeler que les opiacés comme l'héroïne tuent toujours et que les MSO (*Médicaments de Substitution Opiaquée*) provoquent également des overdoses mortelles. C'est particulièrement le cas avec la méthadone, même si l'on sait que ce n'est pas la conséquence de son usage régulier et thérapeutique qui est en cause - il est plutôt protecteur dans ce cas. Mais sa prise occasionnelle à dose trop forte et/ou en association avec d'autres substances est bel et bien létale !

Il faut donc que les acteurs de terrain que nous sommes se mobilisent pour rendre disponibles ces kits. Mais il faut aussi d'urgence lever tous les freins administratifs : les questionnaires à remplir, les cartes-patients à distribuer, les conventions à passer pour pouvoir commander ces kits naloxone..., toutes ces petites barrières qui mises bout-à-bout entravent une diffusion efficace et pertinente de la naloxone !

Il faut aussi les rendre accessibles au plus grand nombre sans que cela représente un coût trop élevé pour la solidarité nationale et sans que ce soit forcément un 'coup' financier pour les firmes ! Les kits nasals, en attente d'un prix officiel, sont vendus 100 euros. Ce ne sont pas les coûts de recherche et de fabrication qui justifient un tel prix, loin s'en faut !

Il faut également nous former, nous-mêmes, à l'utilisation de ces kits. Depuis quand est-il souhaitable que les firmes forment les professionnels de santé à l'utilisation d'un médicament ? Dans les CSAPA et les CAARUD, nous savons ce qu'est une overdose, comment réagir et comment transmettre le mode d'utilisation aux usagers et à leurs pairs. Le rôle des firmes consiste à rendre accessible les médicaments et à nous fournir les brochures adéquates, validées par les Autorités de Santé. Surement pas à organiser et financer les formations ad hoc, à moins que les firmes soient devenus des organismes agréés. Si nécessaire, nous pourrions faire un appel à un urgentiste de proximité si nous voulons parfaire nos connaissances en matière d'overdose et de naloxone.

Si on veut être réellement efficace sur la diminution du nombre d'overdoses mortelles, il est temps de fluidifier le système. La réduction des risques doit être une démarche pragmatique. Dans le cas inverse, elle est inopérante et on continuera à contempler chaque année, avec stupéfaction, la croissance du nombre de décès liés aux overdoses.

Mustapha Benslimane et Stéphane Robinet pour la rédaction du Flyer

Les articles du FLYER reflètent l'opinion et l'expérience de leurs auteurs qui ont souhaité faire partager leurs connaissances dans un souci d'échange des pratiques en matière de prise en charge des conduites addictives et de la douleur. Les articles n'engagent que leurs auteurs.

Buprénorphine seule ou avec naloxone : Qu'est-ce qui est le plus sûr ?

Dr Maroussia WILQUIN, Abbeville (80), Mustapha BENSLIMANE, Paris (75)

Buprenorphine alone or with naloxone: Which is safer?

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

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29433352>

La publication récente de cet article a attiré notre attention. D'abord, par la méthodologie qui a permis de recenser près de 3 500 patients sur une période de près de 10 ans (2001 à 2010). Ensuite, par la question qu'elle pose et à laquelle nous avons déjà tenté de répondre dans le passé.

Effectivement, l'arrivée en France de Suboxone®, association à dose fixe de buprénorphine et de naloxone, a suscité beaucoup de questions. Peu de preuves de l'intérêt de ce nouveau médicament ont été trouvées. C'est un médicament qui, malgré sa très large diffusion dans certains pays, n'a pas trouvé sa place en France à côté de la buprénorphine seule (*Subutex® et ses génériques*) ou de la méthadone. Quelques milliers de patients seulement.

Précisément, cette étude rapporte plusieurs résultats assez intéressants, voire surprenants :

- Si pendant la période sous traitement, les taux de mortalité des patients traités par buprénorphine seule ou association buprénorphine-naloxone sont comparables, **ce même taux est plus d'une fois et demie supérieur dans le groupe association après l'arrêt de traitement** ;
- **Le taux d'hospitalisation pendant le traitement est également significativement plus élevé** dans le groupe buprénorphine-naloxone ;
- Le taux d'hospitalisation en dehors des périodes de traitement (*toutes causes confondues*) ou en lien avec des prises de substances opioïdes/opiacées est lui-aussi significativement plus élevé dans le groupe association, laissant suggérer des recon consommations/rechutes plus fréquentes dans ce groupe.

Les auteurs concluent que l'ajout de naloxone à la buprénorphine n'améliore pas le profil de sécurité de la buprénorphine quand elle est seule. Le plus inquiétant dans cette étude est le taux de mortalité post-traitement qui est plus élevé avec l'association buprénorphine-naloxone. Dans la discussion, les auteurs avancent l'hypothèse selon laquelle cette surmortalité pourrait être liée à la naloxone elle-même. En effet, **l'exposition prolongée à des faibles doses de naloxone rendrait l'individu plus sensible au risque d'overdose en cas de recon consommation après l'arrêt du traitement** (*upregulate opioid receptors or limit the downregulation of the opioid receptors that occurred with the prolonged use of BUP*). Cela rappelle que la naloxone est bien absorbée par voie sublinguale et pas seulement par voie injectable. Un patient avec une posologie journalière de 12 mg de buprénorphine associée à 3 mg de naloxone absorbe environ 0,3 mg de naloxone. C'est la biodisponibilité de la naloxone par voie sublinguale.

A moins qu'il s'agisse, autre hypothèse de ce taux de mortalité plus élevé, d'un biais de recrutement évoqué lui-aussi par les auteurs.

Dans le prochain Flyer, un article plus documenté, actuellement en préparation, traitera de ce sujet.

Pas d'impact de la mise sur le marché d'une forme inviolable d'oxycodone en Australie sur les mésusages et la consommation d'opioïdes

Pr Benjamin ROLLAND, Lyon (69)

The effect of a potentially tamper-resistant oxycodone formulation on opioid use and harm: main findings of the National Opioid Medications Abuse Deterrence (NOMAD) study

Briony Larance, Timothy Dobbins, Amy Peacock, Robert Ali, Raimondo Bruno, Nicholas Lintzeris, Michael Farrell, Louisa Degenhardt

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

On en parle moins que de la situation aux Etats-Unis, mais l'Australie est elle-aussi particulièrement touchée par la crise des opioïdes antalgiques. En 2014, Mundipharma a introduit en Australie une nouvelle oxycodone retard destinée à empêcher le mésusage, en particulier par injection intraveineuse. La nouvelle forme a ainsi rapidement remplacé l'ancienne. Dans **The Lancet Psychiatry** vient de paraître une étude qui a évalué, à l'échelle de l'Australie toute entière, l'impact de ce remplacement sur les niveaux d'usage d'opioïdes, les niveaux de mésusage, en particulier par injection, et le degré de préférence pour la nouvelle forme d'oxycodone au sein de populations sentinelles particulièrement à risque de pratiques d'injections. Cette étude était financée par Mundipharma.

A l'échelle de la population australienne, les auteurs ont constaté une baisse des ventes de l'oxycodone retard après son remplacement par la nouvelle forme anti-injection, au profit d'autres galéniques qui n'avaient pas été remplacées et qui n'avaient ainsi pas de label "anti-mésusage". Par ailleurs, le remplacement n'a entraîné aucune modification à l'échelle nationale sur le nombre annuel d'overdose ni le taux de demande de soins. Enfin, les auteurs ont constaté une réduction de l'emploi d'oxycodone retard dans les pratiques d'injection, et une absence de switch vers l'héroïne ou d'autres drogues illicites. L'évolution du taux de mortalité n'a pas pu être étudiée.

La conclusion des auteurs est que l'introduction de cette nouvelle forme « anti-injection » a effectivement permis de réduire les pratiques de mésusage avec l'oxycodone retard, mais n'a eu aucun impact sur l'usage global d'opioïdes, sur les conduites de mésusages, et leurs principales conséquences sanitaires en Australie.



Cette étude confirme d'autres constatations internationales précédentes sur le fait qu'introduire ainsi de manière isolée des opioïdes « anti-mésusage » n'a par vraiment d'effet sur la santé publique, si elle ne s'intègre pas dans une politique globale et cohérente de lutte contre le mésusage des opioïdes et de réduction de risques et des dommages au sein des populations concernées.

Commentaires – Mustapha Benslimane

Nous avons fait un e-dito en juillet 2015 [1] sur ces formes dites abuse-deterrent (*qui dissuadent de l'abus*) et tamper-resistant (*inviolable, non-injectable*) et cet article vient confirmer ce que avançons.

Voici quelques extraits de cet e-dito de juillet 2015 :

En premier lieu, les médicaments « abuse-deterrent », terme que l'on pourrait traduire par « qui dissuade du mésusage-abus ». Il s'agit souvent d'ajouter à un morphinique un antagoniste opiacé, la naloxone par exemple, comme c'est le cas pour Suboxone®.

Nous nous sommes déjà exprimés longuement sur le sujet dans nos colonnes et plus précisément dans un e-dito précédent. Outre leur efficacité discutable sur le mésusage, cette solution a pour principal écueil le fait qu'il existera toujours à côté de ces « abuse-deterrent » des médicaments (ou des substances illicites) sans naloxone. Au final, ceux qui ont l'intention de mésuser une substance opiacée vont se détourner des formes « abuse-deterrent ». Et les formes « abuse-deterrent » seront donc prescrites à des patients ne pratiquant pas le mésusage et qui, au lieu de prendre un agoniste opiacé seul, vont se retrouver avec une association de molécule aux effets contraires. L'exemple du lancement de Suboxone® en France, nous renseigne amplement sur le fait que cette « solution abuse-deterrent » n'était pas une réponse appropriée au détournement de la buprénorphine. La méthadone sous forme gélule contenant un agent gélifiant dissuadant de la pratique de l'injection est aussi un exemple d'abuse-deterrent. Elle connaît un véritable succès, mais sa mise sur le marché répondait plus à un souci d'améliorer l'acceptabilité du traitement que de répondre à un problème d'injection, plus anecdotique avec la méthadone qu'avec la buprénorphine.

En second lieu, les formulations dites « tamper-resistant », que l'on pourrait traduire par inviolables. Les firmes américaines 'proposent' aujourd'hui ce type de médicaments qui résistent aux tentatives d'écrasement et préviennent donc de l'injection et du sniff. Les marchands d'oxycodone sont en pointe sur le sujet, souhaitant probablement maintenir un marché d'analgésiques opioïdes très juteux, en rassurant les Autorités Sanitaires sur le risque de détournement. Notons que ces solutions « abuse-deterrent » ou « tamper-resistant » sont souvent plus coûteuses que les médicaments qu'elles se proposent de remplacer et permettent à des firmes en situation dominante de tenter de garder un quasi-monopole par de nouveaux brevets en lien avec des formulations galéniques de plus en plus complexes. Une publication récente dans le « Canadian Medical Association Journal » signée par un groupe de chercheurs de Toronto [2] a attiré notre attention. Elle pointe le fait que la mise sur le marché de formes tamper-resistant est une approche uniquement technique et coûteuse, influencée par des intérêts financiers (ceux des firmes pharmaceutiques). Elle ne résout pas le problème lié aux opioïdes analgésiques et ils proposent plutôt une stratégie multifacette basée sur des preuves, seule capable d'inverser la courbe des dommages liés aux opioïdes. Le bilan de la mise sur le marché aux Etats-Unis de formes « tamper-resistant » est plus que mitigé, hormis pour les firmes. Plusieurs publications récentes relèvent des phénomènes croissants de consommations d'héroïne pour des patients qui se voient prescrire des formes devenues ininjectables et qui se tournent donc vers le marché noir.

Ces formes, comme on le voit, servent surtout les intérêts des firmes qui voient ainsi une occasion de (*tenter de*) garder ainsi la main sur les marchés qu'elles dominent (*ex : Mundipharma pour l'oxycodone, Indivior-Reckitt pour la buprénorphine*), en freinant notamment l'accès aux génériques et autres copies de leurs médicaments. Les Autorités de Santé, souvent désemparées, peuvent croire en des solutions pharmacologiques un peu 'simplistes' et faussement rassurantes comme ce fut clairement le cas aux Etats-Unis. En effet, la firme Mundipharma, tenue en partie pour responsable de la crise des opioïdes, proposait elle-même une solution à cette crise avec des formes tamper-resistant de leur médicament vedette – Oxycontin®, comme en Australie.

La réalité répond rarement à des solutions aussi simplistes. Ceux qui prennent des opioïdes analgésiques par voie orale (*la majorité*) ou des médicaments de substitution opiacée sans les mésuser ne sont pas impactés par la mise sur le marché de médicaments non détournables. Pour les autres, ceux qui détournent, sniffent ou s'injectent et à qui on tente d'imposer des formes pharmaceutiques qui, miraculeusement, régleraient leurs problèmes, **ils se tournent vers le marché parallèle ou des prescripteurs peu scrupuleux. Ils se procurent alors médicaments détournables ou, pire encore, héroïne et ou fentanylloïdes.** C'est exactement ce qui se passe au Canada et aux US. A méditer pour ceux qui seraient tentés de faire de même pour les formes de morphine (*Skenan® en l'occurrence*) que les usagers détournent par voie veineuse, ici, en France. **Le remède est parfois pire que le problème qu'il est censé résoudre.**

1. Mésusage des opioïdes (douleur et substitution) et nouvelles galéniques, solutions ou problèmes ! http://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/e-dito_4.pdf
2. Tamper-resistant opioids will not solve opioid addiction problem
PUBLIC RELEASE: 29-JUN-2015. CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL
https://www.eurekalert.org/pub_releases/2015-06/cmaj-tow062415.php

Douleur chronique, opioïdes et risques addictifs.

Après la surexposition (crise américaine), les restrictions tout azimut !
Pr Serge PERROT, Paris (75), Pr Olivier COTTENCIN, Lille (59)

Introduction

Article rédigé d'après le point de vue publié dans le JAMA de Juin 2017 par :

- Kurt Kroenke, Docteur en Médecine, VA Services de Santé Centre de Service de Recherche et de Développement pour l'Information and la Communication Sanitaire, École de Médecine de l'University d'Indiana et Regenstrief Institute Inc, Indianapolis.
- Andrea Cheville, Docteur en Médecine, Département de Médecine Physique et de Réadaptation, Clinique Mayo, Rochester, Minnesota.

Et celui du Dr Mark A. Rothstein, Docteur en médecine, Institut de bioéthique, de politique et réglementation sanitaire, École de Médecine de l'University of Louisville, Louisville en août 2017.

Au début de cet été 2017, nous avons été interpellés par cette première publication dans le JAMA et celle qui l'a succédée dans l'American Journal of Public Health. En effet, dans le contexte nord-américain d'addiction aux opioïdes analgésiques, la tendance est plutôt d'écrire des prises de position en faveur d'une restriction drastique de la prescription des opioïdes, en particulier pour les douleurs chroniques non cancéreuses. Il est effectivement très courant de lire des publications qui condamnent la légèreté des médecins, surtout généralistes, dans cette prescription.



Dans le même temps, quelques états américains engagent des poursuites contre certains industriels, comme Purdue (Mundipharma), accusés d'avoir dissimulé les effets addictifs de leurs médicaments (*en l'occurrence l'oxycodone*) et de les avoir promus, par un marketing agressif, dans des indications bien plus larges que celles dans lesquelles il est raisonnable de les prescrire.

Face à ce qui est réellement une catastrophe sanitaire outre-Atlantique, on assiste aujourd'hui à ce qui ressemble fort à un mouvement de balancier, pouvant laisser craindre, après un accès bien trop large aux opioïdes, à des restrictions et un accès difficile aux opioïdes analgésiques, y compris dans des indications parfaitement légitimes, pour des patients qui en ont réellement besoin.



Newsweek. Déc 2017

Ces 2 articles, dont les traductions suivent (en italique), doivent être appréhendés dans le contexte nord-américain. Une telle épidémie n'a pas eu lieu en France où la prescription des opioïdes semble bien plus raisonnable et mieux encadrée. Ce qui ne doit pas nous priver d'une réflexion sur le sujet, comme l'a fait par exemple la SFETD avec ses Recommandations pour l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur non cancéreuse de l'adulte [5].

Une réflexion sur comment éviter qu'arrive en France ce qui est arrivé en Amérique du Nord (*et en Australie par exemple*) mais également comment s'assurer de ne pas opérer un recul en matière de prise en charge de la douleur...

1^{er} article

Management of Chronic Pain in the Aftermath of the Opioid Backlash

La douleur chronique représente une problématique fréquente, invalidante et coûteuse¹. Rien qu'aux Etats-Unis, 126 millions d'adultes ont signalé une douleur au cours des 3 derniers mois, 25,3 millions d'adultes (11,2 %) une douleur quotidienne (chronique) et 23,4 millions (10,3 %) une douleur importante.² Trois causes de douleurs liées à des troubles musculo-squelettique – les lombalgies, les cervicalgies et l'arthrose – font partie des 9 principales causes d'invalidité. Avec les céphalées / maux de tête et les autres troubles musculo-squelettiques, ils comptent pour 9,7 millions d'années vécues avec un handicap. En comparaison, les 12 principales causes médicales d'invalidité conduisent à « seulement » 8,8 millions d'années vécues avec un handicap.³ La lombalgie est la cause la plus importante aussi bien aux États-Unis qu'au niveau mondial.

Elle représente 1/3 des pertes de productivité. Le coût annuel de la douleur chronique aux Etats-Unis est d'environ 560 à 635 milliards de dollars.¹ Malheureusement, le financement de la recherche sur le traitement de la douleur par l'Institut Américain de la Santé (National Institutes of Health - NIH) s'est effondré de 9 % en moyenne chaque année entre 2003 et 2007 et en 2011, en réponse à un rapport sur la douleur publié par l'Institut de Médecine, les Etats-Unis se sont focalisés de manière disproportionnée sur la réduction de l'utilisation des opioïdes plutôt que sur le soulagement de la douleur.

Les possibilités thérapeutiques offertes aux patients atteints de douleur chronique sont en constante diminution. La plupart des traitements médicamenteux sont peu efficaces et mal tolérés dans la douleur chronique. Le paracétamol a montré une efficacité minime dans les douleurs lombaires et un bénéfice faible dans l'arthrose⁴. Les effets antalgiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans la lombalgie sont faibles⁵ et les risques sont non négligeables au long cours.

La FDA (Food and Drug Administration) a renforcé ses mises en garde concernant les risques cardiovasculaires associées aux AINS, observant qu'un risque pouvait exister chez des individus en bonne santé même pour une utilisation à court terme et ce, même si le risque paraissait plus important chez les individus souffrant de maladies cardiovasculaires, présentant des facteurs de risques cardiovasculaire ou ayant recours à une utilisation à long terme.

Plusieurs classes de médicaments, comme les gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (duloxétine, milnacipran) sont approuvés par la FDA pour la douleur neuropathique et la fibromyalgie, mais leur efficacité est incertaine pour le groupe plus vaste de patients souffrants de lombalgie, d'arthrose, et d'autres troubles musculo-squelettiques. Les antidépresseurs tricycliques sont souvent utilisés en traitement adjuvants de la douleur mais leurs preuves d'efficacité sont relativement limitées dans la douleur chronique (ndlr : Les myorelaxants ne sont plus recommandés ni autorisés dans la lombalgie).

Les analgésiques opioïdes ont soulevé des inquiétudes croissantes. Il y a plusieurs dizaines d'années, les partisans d'une meilleure gestion de la douleur ont encouragé une utilisation plus large des opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses. En conséquence, le nombre d'ordonnances pour des opioïdes, les décès liés à des abus, et l'utilisation inappropriée de ces molécules se sont intensifiés.⁶ Néanmoins, le mouvement visant à éradiquer totalement les opioïdes des options thérapeutiques dans les douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements, est disproportionné (ndlr : Il semble préférable de travailler surtout à leur bon usage, et surtout de les associer à d'autres approches non médicamenteuses).

Premièrement, on estime qu'entre 5 à 8 millions de personnes aux Etas Unis utilisent les opioïdes pour la gestion de la douleur au long cours.⁶ Alors qu'un plaidoyer pour une utilisation plus large des opioïdes dans la douleur chronique a été fait au début des années 1990, les recommandations et consensus des 5 dernières années considèrent toujours les opioïdes comme l'ultime palier de l'échelle antalgique. De nombreux patients recevant des opioïdes à long terme ont commencé lorsque ces

derniers étaient toujours considérés comme une option de traitement viable et ne devraient pas être contraints à un sevrage décidé de manière unilatérale, s'ils sont satisfaits du soulagement de leur douleur et s'ils utilisent leur traitement correctement.

Deuxièmement, de récentes recommandations du NIH⁶ et des Centres pour le Contrôle et la Prévention des Maladies (CDC) reconnaissent que la prescription des opioïdes et la surveillance du traitement restent une option viable chez des patients sélectionnés.

Troisièmement, des essais contrôlés versus placebo ont montré un faible effet antalgique des opioïdes⁸ tandis que le manque de preuves d'efficacité à long terme est vrai de façon générale pour tous les traitements antalgiques.

Quatrièmement, de nombreux patients répondent mieux à un antalgique plutôt qu'un autre, tout comme des patients avec des situations médicales différentes pourront répondre différemment aux stratégies thérapeutiques mises en œuvre. Étant donné le faible effet antalgique de la plupart des médicaments contre la douleur, le nombre restreint de classes disponibles et le besoin fréquent d'associer les thérapeutiques, éliminer une catégorie d'antalgique de l'éventail actuel n'est pas souhaitable.

L'utilisation excessive de phrases comme « l'épidémie d'opioïdes » devrait être évitée (une recherche documentaire a révélé plus de 100 articles contenant les mots opioïdes et épidémie dans le titre). Une épidémie suggère généralement qu'une maladie est largement répandue et qu'elle est très contagieuse, et non limitée à une minorité de personnes exposées. L'analyse d'une large base de données pharmaceutiques nationale a révélé que parmi plus de 10 millions de personnes prenant des opioïdes, la probabilité de passer à une utilisation à long terme n'était que de :

- 1,3 %, un an et demi après la première prescription,
- 2,12 %, trois ans après,
- 3,7 %, six ans après,
- et 5,3 % neuf ans après.⁹

Ainsi, seulement une faible proportion de patients recevant des opioïdes bascule vers une utilisation à long terme. Certes, le nombre total de patients prenant des opioïdes au long cours est significatif compte tenu du nombre important de personnes recevant une prescription d'opioïdes. La réalité cependant, est que la plupart des patients recevant une prescription initiale d'opioïdes ne bascule pas vers une utilisation chronique et dans la sous-catégorie qui utilise les opioïdes à long terme, la majorité n'en a ni abusé ni fait d'overdose. **Une conséquence inattendue des inquiétudes excessives concernant les opioïdes pourrait être la réticence croissante des cliniciens à en prescrire même de faibles quantités pendant une durée limitée** : pour une douleur aiguë, pour les patients sortant d'un service d'urgences, les patients en post-chirurgie, ou les personnes atteintes de douleurs dentaires aiguës. **Aucun clinicien ne veut être accusé de contribuer à 'l'épidémie' d'opioïdes. Parallèlement, certains patients peuvent éprouver de la gêne à demander un traitement efficace de leur douleur.**

Un mouvement militant en faveur d'une utilisation plus large de la marijuana pour la douleur chronique est en train d'émerger. Il naît en parallèle de la modification de la législation concernant l'utilisation médicale et, dans certains états, la légalisation totale. Cependant, le faible nombre d'essais évaluant la marijuana pour la douleur chronique ont généralement utilisé des cannabinoïdes synthétiques plutôt que des produits complexes à base de marijuana. Ces essais ont montré de faibles bénéfices, sur une durée de suivi limitée de 2 à 15 semaines, et s'intéressaient le plus fréquemment aux douleurs neuropathiques qu'aux douleurs musculo-squelettiques. Les cliniciens doivent donc être prudents pour ne pas remplacer l' « épidémie d'opioïdes » par une « épidémie de marijuana ».

Les thérapies antalgiques non pharmacologiques offrent une alternative intéressante. La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) en est la meilleure preuve. Les programmes d'autogestion de la douleur et une activité physique régulière sont aussi bénéfiques.¹ Emergentes, bien que moins probantes, des données attestent de l'efficacité du yoga, des thérapies basées sur la pleine conscience ou sur la méditation, de l'acupuncture, de la chiropraxie et des massages. Cependant, ces thérapies ne sont ni une panacée, ni un traitement universel de substitution des antalgiques.

Premièrement, il existe peu de données d'essais comparatifs antalgiques/thérapies non pharmacologiques.

Deuxièmement, les effets placebos peuvent être complètement masqués dans les études sur un médicament, ce qui rend plus difficile la distinction entre les effets spécifiques et non spécifiques des thérapies non pharmacologiques.

Troisièmement, les preuves d'une efficacité à long terme sont aussi faibles pour les traitements pharmacologiques que non pharmacologiques.

Quatrièmement, la TCC, les exercices physiques et les autres thérapies comportementales nécessitent une pratique soutenue et un changement de style de vie, réduisant leur efficacité chez de nombreux individus incapables de poursuivre ces activités sur le long terme.

Cinquièmement, le personnel formé aux TCC dans la prise en charge des douleurs est insuffisant, et les stratégies de remboursement donnent souvent la priorité aux traitements interventionnels ou chirurgicaux non fondés sur des preuves. Identique à la dépression, qui peut être traitée par voie médicamenteuse ou par psychothérapie, la gestion de la douleur chronique devrait prendre en compte les préférences du patient, sa réponse à des traitements antérieurs, les effets indésirables, le coût, et la disponibilité du traitement.

Alors que les sceptiques ont tendance à mettre l'accent sur la séparation plutôt modeste du placebo par rapport aux autres traitements contre la douleur chronique, les effets placebo ne devraient pas être entièrement écartés. Les réponses de la douleur au placebo vont de 30 à 50 % et ont un fondement biologique : les manipulations placebo efficaces déclenchent la libération de peptides opioïdes endogènes qui agissent sur les mêmes récepteurs que les médicaments à base d'opioïdes synthétiques comme la morphine. Comme l'éthique de la pratique médicale actuelle ne cautionne pas l'administration de placebos purs, exploiter les avantages spécifiques du placebo des antalgiques ayant fait la preuve de leur efficacité est humaniste plutôt qu'hypocrite.

Les traitements imparfaits ne justifient pas le nihilisme thérapeutique. Un large éventail d'options de traitement partiellement efficaces optimise les chances de parvenir au moins à une amélioration partielle de la douleur chronique

Références

1. Institute of Medicine. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
2. Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J Pain*. 2015; 16(8):769-780.
3. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al; US Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*. 2013; 310(6):591-608.
4. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015; 350:h1225.
5. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD012087.
6. Reuben DB, Alvanzo AA, Ashikaga T, et al. National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop: the role of opioids in the treatment of chronic pain. *Ann Intern Med*. 2015; 162 (4):295-300.
7. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA*. 2016; 315(15):1624-1645.
8. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, Day R, McLachlan AJ. Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(7):958-968.
9. Quinn PD, Hur K, Chang Z, et al. Incident and long-term opioid therapy among patients with psychiatric conditions and medications: a national study of commercial health care claims. *Pain*. 2017; 158(1):140-148.

Dans la foulée de l'article du JAMA, le Dr Mark A. Rothstein (Institut de bioéthique, de politique et réglementation sanitaire de l'université de Louisville), a publié dans l'American Journal of Public Health un plaidoyer pour une politique raisonnable visant à résoudre la crise sanitaire américaine sans pour autant tomber dans l'excès d'une restriction d'une prise en charge efficace des patients douloureux.

The Opioid Crisis and the Need for Compassion in Pain Management



La tragédie américaine sur les opioïdes est bien documentée. Entre 1999 et 2014, les ventes et les décès causés par ces analgésiques ont été multipliés par 4.¹ En 2012, 259 millions de prescriptions ont été réalisées, soit une pour chaque adulte vivant dans le pays.² La prescription d'opioïdes puissants a été encouragée de manière particulièrement active par les firmes, à l'attention des patients et des médecins, souvent en omettant de mentionner le potentiel extrêmement addictif de leurs médicaments.³ Face à cette crise sanitaire, plusieurs mesures ont été adoptées aux États-Unis pour combattre l'abus d'opioïdes analgésiques. Mesure la plus significative : la mise en place de programmes de surveillance et de contrôle des prescriptions visant à prévenir le nomadisme médical ou encore les prescriptions excessives de certains médecins.

D'autres mesures, d'ordre législatif, telle que la limitation à 7 jours de la quantité maximale d'opioïdes pour une même ordonnance, ont été mises en œuvre. Des contrats de soins sont parfois signés entre médecins et patients, prévoyant des vérifications inopinées des comprimés, des analyses urinaires, pour attester que les patients prennent effectivement leur traitement et ne le détournent pas.

Un refus de prescrire des opioïdes

Les programmes de surveillance, en même temps que d'autres mesures, sont associés à une réduction significative des prescriptions d'opioïdes⁴, bien que d'autres phénomènes puissent aussi l'expliquer.⁵ De nombreux médecins ont réduit ou arrêté de les prescrire chez des patients atteints de douleurs chroniques.

Malheureusement, dans certains cas, cela s'est effectué de manière brutale, en se contentant de demander aux patients d'arrêter de prendre des opioïdes. **Sans alternative de traitement, avec des listes d'attentes importantes dans les structures addictologiques et le fardeau physique et psychologique lié à leurs douleurs, de nombreuses personnes se sont tournées vers des opioïdes illicites, en particulier l'héroïne. Il en a résulté une addiction encore plus forte, davantage de décès par overdoses et une augmentation des cas de VIH/VHC causés par le partage de seringues.**

Deux arguments semblent supporter cette politique « zéro opioïde » :

- Elle aiderait les patients parce que la littérature a prouvé que dans les douleurs chroniques, les bénéfices des opioïdes sont incertains et les risques sérieux ;
- Certains médecins ne souhaitent pas s'impliquer dans le suivi de patients souffrant de conduites addictives parce qu'ils manquent de formation dans leur suivi et dans la réduction des posologies élevées d'opioïdes.

Cependant, ces éléments s'avèrent peu convaincants car même si dans les études, **les opioïdes ne semblent pas soulager les patients sur le long terme, ils permettent une prise en charge efficace des exacerbations survenant de façon aiguë.** De plus, de nombreuses personnes ayant amorcé leur trouble lié à l'usage des opioïdes par l'intermédiaire d'une prescription médicale, il est anormal que les médecins se défaussent du suivi de leurs patients. La dépendance aux opioïdes peut être accompagnée efficacement avec une prise en charge adaptée, mais elle peut devenir mortelle chez des patients vulnérables livrés à eux-mêmes pour soulager leurs douleurs.

De façon étonnante, il est désormais demandé à des patients avec des douleurs insupportables liés à une pathologie invalidante d'utiliser des analgésiques en accès libre, totalement inefficaces. Dans un nombre de cas non négligeables, le changement des habitudes de prescription des médecins a tout simplement reflété une nouvelle image, négative des opioïdes et la perception que leur usage engendrait un risque professionnel.⁶

En pratique, la prescription d'opioïdes est souvent cantonnée aux douleurs post-opératoires, cancéreuses ou en phase terminale. Pour les personnes éprouvant des douleurs ponctuelles intenses au décours de leurs pathologies douloureuses chroniques, la présence d'un stock d'urgence, même de faible quantité dans leur armoire à pharmacie leur permet de vivre sans l'angoisse d'une crise douloureuse impossible à soulager rapidement.

En théorie, des actions disciplinaires peuvent être entreprises aussi bien en cas de surprescription qu'en cas de soulagement insuffisant du patient. Le marécage dans lequel s'embourbe la législation sur les opioïdes permet d'expliquer l'inquiétude des médecins et souligne le besoin de développer et d'instaurer des recommandations appropriées pour la prise en charge de la douleur.

Le balancier est allé trop loin.

[Comme rappelé dans la réaction de Kroencke et Cheville dans le JAMA], « le mouvement visant à éradiquer totalement les opioïdes des options thérapeutiques dans les douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements, est disproportionné ».⁷ Les médecins devraient soigneusement se remettre en question avant de refuser de prendre en charge la douleur d'un patient car cela pourrait aboutir à des problèmes d'ordre professionnel.

Une telle conduite manque de compassion envers les patients en souffrance, ne permet pas d'offrir des soins de qualité et contrevient aux principes fondamentaux de l'éthique médicale.

Pour résoudre le problème d'une prise en charge insuffisante de la douleur, de nombreux acteurs ont un rôle à jouer, que ce soit les organismes de formation médicale ou d'accréditation, les payeurs (organismes sociaux, mutuelles), ou encore les sociétés savantes et associations de patients.

Ces entités devraient accroître leurs programmes de formation dans la prise en charge de la douleur, conditionner leurs avantages (financiers ou autres) sur la base d'une politique éclairée, accroître la recherche en matière de gestion de la douleur et s'impliquer dans la mise en œuvre de mesures visant à prendre en charge efficacement la douleur tout en prévenant le risque d'abus des opioïdes. Les médecins en particulier, ne doivent ôter leur implication dans la crise des opioïdes actuelle. La société met tout en œuvre pour gérer de manière efficace et équilibrée la problématique de l'abus de substances, les médecins doivent mettre en œuvre leur expertise au service de tous leurs patients.

Aller plus loin

Les standards professionnels pour la prise en charge de la douleur devraient être fondés sur les preuves et répondre aux besoins des patients.³ Ils doivent être instaurés avec précaution, par des professionnels formés, avec une surveillance raisonnable des pratiques médicales. Les politiques d'encadrement de la prise en charge de la douleur ne devraient pas peser excessivement sur les patients et les médecins, et elles ne devraient pas supposer que tous les médecins sont des prescripteurs téméraires ou que tous les patients sont des manipulateurs à la recherche de drogues. Néanmoins, la législation doit prendre en compte que des activités illégales surviennent quand les opioïdes sont prescrits et dispensés et les fournisseurs de soins et institutions doivent adopter des mesures raisonnables pour éviter de telles conduites.

A la crise de santé publique des opioïdes, s'ajoute une autre crise, celle d'un soulagement insatisfaisant de la douleur (ndlr : et d'une prise en compte encore insuffisante de la douleur, dans de nombreux domaines). Les patients souffrants, désespérés, dans une recherche légitime de soins de leurs douleurs sévères, ne doivent pas devenir les nouvelles victimes d'un mouvement sociétal d'abus des opioïdes.

Références

1. Centers for Disease Control and Prevention. Prescription opioid overdose data. December 16, 2016. Available at: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/overdose.html> Accessed May 1, 2017.
2. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain – United States, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016; 65(1):1–49.
3. Van Zee A. The promotion of OxyContin: commercial triumph, public health tragedy. *Am J Public Health.* 2009; 99(2):221–227.
4. Bao Y, Pan Y, Taylor A, et al. Prescription drug monitoring programs are associated with sustained reductions in opioid prescribing by physicians. *Health Aff (Millwood).* 2016; 35(6):1045–1051.
5. Slabodkin G. EHR data shows drop in opioid prescribing by doctors [Health Data Management Web site]. April 24, 2017. Available at: <https://www.healthdatamanagement.com/news/ehrd-data-shows-drop-in-opioid-prescribing-by-doctors>. Accessed April 27, 2017.
6. Alford DP. Opioid prescribing for chronic pain – achieving the right balance through education. *N Engl J Med.* 2016; 374(4):301–303.
7. Kroenke K, Cheville A. Management of chronic pain in the aftermath of the opioid backlash. *JAMA.* 2017; 317(23):2365–2366.

Conclusion

Les deux articles du JAMA et de l'APJPH, repris ici fidèlement, ont en commun de se situer dans le contexte nord-américain. Toutefois, si nous avons pensé utile de les publier ici et de les commenter, c'est parce que le bruit et les conséquences de ce contexte nous arrivent et, à juste titre parfois, une inquiétude grandit auprès de nos Autorités de Santé et de nos Sociétés Savantes. Les réflexions des auteurs de ces deux articles pourraient bien nous servir si la tendance actuelle à sur-encadrer tous les médicaments, à vouloir considérer que tout est dangereux et que les patients sont immatures et non éducatibles devait persister, même si nous n'en sommes pas encore là !

Un e-dito du Flyer en octobre 2015 avait soulevé la question : « **Addiction aux opioïdes analgésiques, sommes-nous américains ?** » [1]

Comparaison n'est pas raison, et si la prudence doit être de mise, l'accès à des traitements efficaces de la douleur, dans les indications légitimes telles que rappelées régulièrement par la SFETD [5] ou la HAS, doit être au moins maintenu sinon amplifié.

Il n'est pas rationnel que pour des excès de prescription en Amérique du Nord et les conséquences dramatiques qu'elles ont entraînées, nos patients qui en ont réellement besoin se voient refuser la prescription d'un opioïde fort. Surtout si la solution est de les maintenir avec des prescriptions d'opioïdes faibles à la limite ou au-dessus des doses maximales autorisées, souvent moins bien tolérées et moins efficaces que des opioïdes forts à faible dose [1]. D'autant que la prescription des opioïdes faibles (*codéine, tramadol, opium*) n'écarte en rien le risque addictif [2].



A ce propos, nous avons, fin octobre, lancé une petite enquête rapide auprès de médecins correspondants (*en addictologie et CETD*) pour leur demander à quoi ils étaient confrontés le plus souvent en termes d'addiction aux opioïdes. Une quinzaine d'entre eux a répondu.

Ce sont les codéinés et le tramadol qui sont le plus souvent cités, par quasiment tous les répondants. Bien sûr, probablement en lien avec les volumes de ces médicaments sur le marché. Volumes eux-mêmes liés à la fausse sécurité (*en termes de risque addictif*) qu'ils suggèrent et la réticence de nombreux médecins à prescrire des opioïdes forts quand cela est utile. Un MG, également addictologue en service spécialisé, commente : « *je trouve qu'on utilise trop souvent des opioïdes faibles pensant que c'est anodin et pas assez de niveau 3 en pensant que c'est mortel* »...

Après, ce sont les fentanyl d'action rapide, dont l'Actiq® le plus souvent cité (*là-aussi le plus vendu*), puis l'Instanyl®, cité 2 fois dont 1 cas décrit de prescription pour une fibromyalgie pour laquelle il n'y a bien sûr pas le commencement d'un rationnel scientifique.

L'oxycodone est cité 3 fois, par des médecins addictologues. Le Skenan®, 1 fois, par un médecin de CSAPA, sans que l'on sache s'il d'agissait d'une tentative de substitution ou d'une primo-addiction à l'opioïde analgésique ?

Pour conclure, il faut éviter tout amalgame, transfert de peurs et transposition approximative de contextes. Il faut correctement se poser la question de la prescription de l'antalgique et/ou de la prise en charge non médicamenteuse qui s'impose dans le cadre des douleurs chroniques où les médicaments sont le plus souvent inefficaces, quels qu'ils soient (*AINS, opioïdes, antidépresseurs...*).

Il convient surtout, dans ces pathologies douloureuses chroniques, de prendre du temps avec le patient, de ne pas faire reposer la prise en charge sur la seule prescription de médicaments, quels qu'ils soient. Il faudrait ainsi se poser la question du choix du médicament mais surtout du choix des approches non médicamenteuses associées, indispensables pour renforcer leurs effets et limiter leurs risques.

Et, nous ne partageons pas les conclusions des auteurs de l'article du JAMA (*le premier traduit ici*) qui suggère d'*exploiter les avantages spécifiques du placebo des antalgiques*. Mieux vaut s'en tenir à une recherche de l'étiologie de la douleur la plus minutieuse possible et à l'utilisation de médicaments et d'approches non médicamenteuses les mieux validées. Le renforcement de l'utilisation du placebo, sûrement intéressant, ne justifie pas pour autant l'arrêt des traitements médicamenteux, car il pourrait suggérer, de façon pernicieuse, que la douleur ne justifie pas de véritable traitement, et reste un simple symptôme secondaire.

Pour conclure, 2 citations :

Une insuffisance de soins par crainte d'abus ou d'addiction paraît non acceptable sur un plan éthique. [4]

Et, « *Souffrir ne sert à rien* ».

Références de la conclusion

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. Bandieri et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26644526>
3. Prescrire Rédaction. Stratégies. Les antalgiques opioïdes dits faibles. Codéine, dihydrocodéine, tramadol : pas moins de risques qu'avec la morphine. Rev Prescrire 2015 ; 35 (385) : 831-838.
4. Sichère P. Opioïdes et risques addictifs, comment les prévenir ? Questions posées aux Dr S. Robinet, Dr C. Lucas, Dr J. Bernard et Pr N. Franchitto. Douleurs 2017 (18), 305-312.
5. Moisset X, Trouvin AP, Tran VT, Authier N, Vergne-Salle P, Piano V, Martinez V. [Use of strong opioids in chronic non-cancer pain in adults. Evidence-based recommendations from the French Society for the Study and Treatment of Pain]. Presse Med. 2016;45:447-62.

Douleurs liées aux mucites : episil®, pourquoi pas ?

Pr René-Jean BENSADOUN, Nice (06), Dr Thomas CUVIER, La Roche-sur-Yon (85)
Dr Céline MARZE, Perpignan (66), Dr Alice RIBRAULT, Montpellier (34),
Dr Mario BARMAKI, Lyon (69), Dr Gwladys FONTAINE, Creil (60),
Dr Joy BACRIE, St-Cloud (92), Dr Antoine LEMAIRE, Valenciennes (59),
Dr Jacques POUYMAYOU, Toulouse (31)

Introduction

Nous avons annoncé dans une newsletter, en début d'année 2017, la mise sur le marché, par la société suédoise Camurus, d'un dispositif médical, episil®, pour la prise en charge des douleurs liées aux mucites. Le fait que Camurus développe par ailleurs un traitement de substitution opiacée à base de buprénorphine sous forme d'implant, pour lequel un développement dans la douleur est également prévu, avait attiré notre attention sur cette société et les médicaments qu'elle propose.

Quelques échanges plus tard avec quelques-uns de nos correspondants exerçant en soins palliatifs ou en cancérologie nous renforçaient dans l'idée qu'il s'agit bien d'un domaine où le besoin médical semble mal couvert avec beaucoup de solutions souvent peu efficaces. Quelques semaines après que nous ayons annoncé l'arrivée de ce dispositif, une dizaine de professionnels de santé nous faisaient part de leurs premières expériences, plutôt positives, pour la majorité de leurs patients.

Ces retours nous ont donc incités à écrire cet article afin de mettre en lumière les connaissances autour de ce dispositif médical. Nous nous sommes procurés auprès de la firme Camurus et de la firme Ethypharm (qui commercialise episil® en France) les publications et données cliniques autour de ce dispositif. Alors que les dispositifs médicaux font généralement l'objet d'un développement clinique proche de zéro, nous avons pu constater que pour episil® il existait des données cliniques qui, même si elles ne sont pas comparables à celles nécessaires pour un médicament avec un statut AMM, montrent une volonté d'évaluer correctement l'efficacité de ce traitement dans une indication où, rappelons-le, il existe peu de solutions.

Description du dispositif (extrait du site dédié episil®)

episil® solution orale est un liquide à base de lipides contenu dans un flacon pompe multi-doses. Après application, episil® soulage la douleur en 5 minutes en formant un film protecteur qui adhère à la muqueuse buccale, et agit comme une barrière protectrice. Ce produit a obtenu un marquage CE et est enregistré comme un dispositif médical de classe I en Europe.

Mode d'action

Il s'agit d'une solution orale protectrice. En interaction avec l'eau ou la salive, les composés lipidiques se répartissent sur les muqueuses orales. Puis, les lipides s'auto-assemblent pour former une structure de gel liquide cristallin qui recouvre la mucite orale et protège les zones sensibles et douloureuses, incluant les lésions orales de diverses natures.

Une vidéo mise en ligne sur le site episil® décrit parfaitement l'assemblage des composés lipidiques qui forment un film de nature à protéger la muqueuse et surtout à soulager les douleurs liées aux mucites :

<https://www.youtube.com/watch?v=pwW06yo48No&feature=youtu.be>



A noter que ce mode d'action implique une présence minimale d'eau : la formation du film ne pourra pas s'effectuer en cas de sécheresse buccale importante (xérostomie). Il est alors conseillé de se rincer la bouche avec de l'eau, de façon à ce que le film lipidique puisse se former et que l'efficacité d'episil® se manifeste.

Données d'efficacité

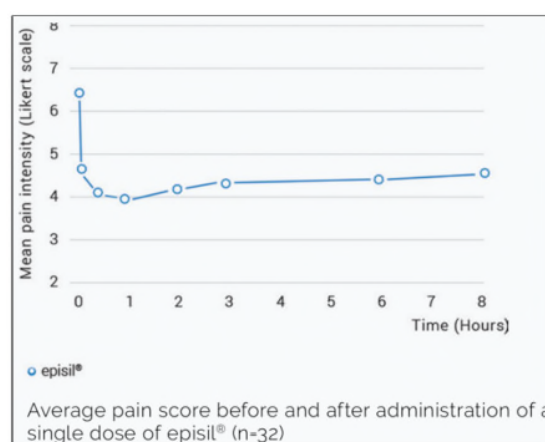
L'efficacité d'episil® a été évaluée principalement au travers de 2 études cliniques :

Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution

Support Care Cancer (2014) 22:1557–1562

La première étude : Hadjieva et al. de 2014 [1] est une étude multicentrique, randomisée et croisée en double aveugle. Elle a été réalisée sur 38 patients atteints de cancer de la tête et du cou et traités par radiothérapie et atteints de mucites de grade 2 et 3 (selon l'OMS). L'efficacité sur le soulagement de la douleur était mesurée après application d'une dose unique d'episil®

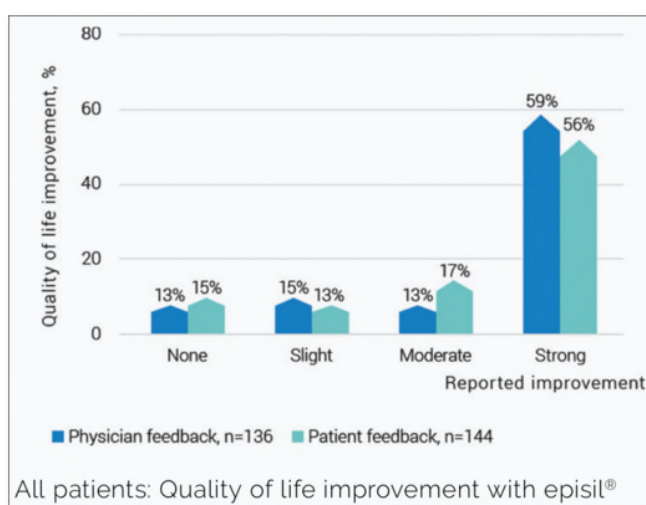
Les résultats de cette étude ont montré qu'episil® apporte un soulagement de la douleur intervenant 5 minutes après application. Les effets ont été observés cliniquement avec une **diminution de 40 % de la douleur** (échelle de Likert) pour une durée d'action d'environ 8 heures.



La deuxième étude : Seidenspinner et al. [2] est une étude observationnelle menée en 2015.

Effects of episil® oral liquid in cancer patients with oral mucositis: an observational study.

Oral mucositis, pain, quality of life, breast cancer, head and neck cancer



Elle a été réalisée auprès de 44 médecins suivant plus de 150 patients atteints de cancer (cancer du sein, de la tête et du cou, gastro-intestinal et d'autres types de cancer). L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'episil.

Les principaux résultats sur la population totale ont montré :

- Une réduction de **la douleur d'environ 60 % au moment de manger, d'avaler ou de parler** ;
- Une amélioration de la qualité de vie pour 85 % des patients inclus dans l'étude.

Recommandations européennes sur les soins de bouches dans le cancer (EOCC)

La place d'episil® dans les stratégies de prévention et de prise en charge des mucites a été évoquée dans des recommandations européennes récentes [3] (*début 2017*), réalisées sous la supervision du Dr Barry Quinn, membre de l'UK Oral Mucositis Cancer Group, apportant des éléments complémentaires à d'autres recommandations, dont celles de l'AFSOS de 2015 qui font toujours autorité en France [4].

European Oral Care in Cancer Group Oral Care Guidance and Support

Le groupe d'experts européens est revenu dans cette publication sur les différents facteurs augmentant le risque de mucites, les modalités d'évaluation, les soins de bouche ou encore la prévention des complications orales.

- Le choix de traitement préventif s'effectue selon le niveau de risque du patient ;
- La stratégie de prise en charge est à adapter au grade de la mucite.

Le dispositif episil®, au même titre que d'autres modalités thérapeutiques, a été cité à deux niveaux :

- « Dans la prévention des mucites par utilisation de barrière protectrice de la muqueuse chez les patients à risque modéré à sévère » ;
- « Dans les recommandations sur le traitement par bains de bouche, episil® bénéficiant d'un retour positif en termes d'efficacité et de sécurité ».

Synthèse des retours d'utilisateurs dans le cadre de la procédure d'échantillonnage (*fournie par la firme qui commercialise le dispositif en France*)

Dans le cadre de la mise à disposition d'episil® en France courant 2017, la firme a proposé des échantillons aux soignants potentiellement concernées par la prise en charge des mucites orales :

- Equipes d'oncologie, radiothérapie et hématologie ;
- Equipes mettant en œuvre les soins de supports à l'échelle d'un établissement (*services de soins palliatifs et/ou de soins de supports*) ;
- Réseaux de soins à domicile, relevant des thématiques soins palliatifs, oncologie et/ou gériatrie.

Les flacons utilisés dans ces essais ont eu une contenance de 3 ml, pour une durée de traitement d'environ 3 jours. Si ces échantillons ne permettent pas de se faire un avis sur un traitement complet (*les présentations commerciales de 10 ml couvrent 10 jours de traitement*), ils ont toutefois permis de bénéficier d'un premier retour sur l'efficacité du dispositif et ses conditions d'utilisation.

Un questionnaire été complété dans les jours suivant l'utilisation des flacons-tests. Etaient rapportés le nombre de flacons utilisés, le nombre de patients inclus, avec également des éléments portant sur des aspects plus qualitatifs (*commentaires*). Les résultats repris ci-dessous ont été recueillis sur la période de juin 2017 à fin janvier 2018.

→ Nombre d'échantillons diffusés et de médecins ayant participé aux tests

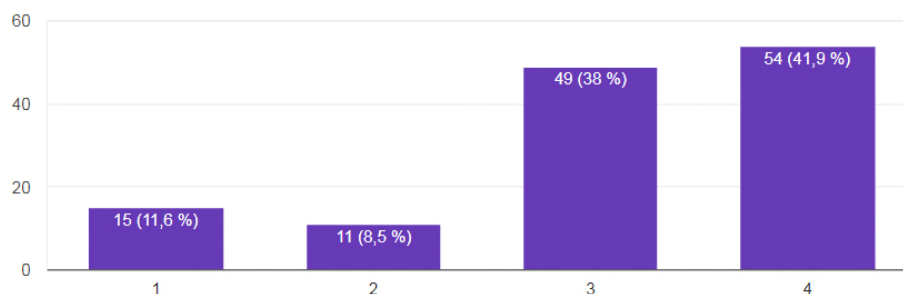
Sur ces 9 premiers mois d'utilisation : un total de 3 376 flacons ont été envoyés à 630 professionnels (*soit une moyenne d'environ 5 flacons par médecin*).

129 questionnaires ont été complétés (*janvier 2018*), pour une utilisation d'episil® chez 608 patients soit un taux de retour global aux environs de **20 %**.

→ Soulagement des douleurs des mucites orales.

Avis des patients

129 réponses



A la question : « Le patient était-il : « Pas du tout soulagé », « un peu soulagé », « soulagé » ou « très soulagé » » ? :

- 88,4 % des médecins ont déclaré avoir constaté un soulagement chez leurs patients (42 % de patients très soulagés, 38 % de patients soulagés, et 8,5 % des patients un peu soulagés) ;
- 11,6 % des médecins n'ont pas constaté d'efficacité du dispositif.

Les commentaires ont été dans l'ensemble positifs, faisant état d'une amélioration nette des patients sur le plan du soulagement de la douleur et de l'inconfort lié à la mucite orale :

- Certains médecins ont fait état d'une reprise de l'alimentation pour des patients hospitalisés (*patients atteints d'aplasie en hématologie ou d'autres traités par chimiothérapie/radiothérapie...*) ;
- L'utilisation d'autres modalités thérapeutiques était fréquemment évoquée : laser basse fréquence, cryothérapie, bains de bouche au bicarbonate... episil® s'intégrant en complément des mesures standard d'hygiène bucco-dentaire ;
- Enfin, certains patients ont fait part du soulagement de la gêne durant leur sommeil.

Concernant les avis négatifs, parmi les facteurs cités par les médecins comme expliquant l'absence d'efficacité du dispositif :

- L'absence d'humidification préalable de la bouche avant application d'episil® et/ou une sécheresse buccale importante ont été les éléments les plus fréquemment cités, episil® agissant par un mécanisme physique après formation du film en présence d'eau, la présence d'une xérostomie empêchait la formation optimale du film lipidique ;
- Parmi les personnes ayant ressenti une gêne transitoire au moment de l'application d'episil® (*picotements, sensation de brûlure*), quelques-unes n'ont pas souhaité renouveler l'utilisation du dispositif ;
- Enfin, la localisation de certaines lésions n'a pas permis une application optimale du dispositif : fond du palais, larynx.

→ Souhait de pouvoir disposer d'episil® au sein de la pharmacie hospitalière

En lien avec les retours globalement positifs sur l'efficacité, plus de 80 % des médecins (105/129) ayant essayé episil® ont déclaré vouloir en disposer au sein de la pharmacie hospitalière.

- 99 % d'entre eux (101/105) envisageraient une utilisation pour des patients hospitalisés
- 83 % (87/105) pour des patients suivis en ambulatoire

Témoignages de patients ayant utilisé episil® (disponibles sur le site produit par la société Camurus)

Le site dédié au dispositif publie des témoignages de patients ayant utilisé episil®. On sait bien sûr que les patients témoignent plus facilement de traitement ayant bien marché pour eux que de traitements inefficaces. Ceci étant dit, ces témoignages nous ont paru assez proches de ce que nos correspondants professionnels de santé nous ont rapporté pour leurs propres patients. Nous les publions donc ci-dessous :

“episil® m’a donné le soulagement dont j’avais besoin pour recommencer à bien manger”

“Un cancer des amygdales m’a été diagnostiqué et j’ai subi 35 traitements de radiothérapie sur une période de sept semaines, ainsi que deux chimiothérapies majeures. J’étais bien informé par mon médecin sur le type d’effets secondaires que le traitement pouvait occasionner, ce qu’il ferait à mon cou, ainsi qu’à l’extérieur et à l’intérieur de ma gorge. On m’a dit que je pourrais avoir de sévères ulcérations dans ma bouche (ce qui, malheureusement, s’est produit), et qu’elles pourraient être extrêmement douloureuses. Je ne pouvais pas manger à cause de la mucite. Ma gorge était douloureuse, je ne pouvais mâcher aucun type d’aliments... C’était extrêmement douloureux. Je ne me suis pas rendu compte que la radiothérapie continuait d’agir pendant des semaines et des semaines après la fin du traitement. Ma femme a lu quelques articles sur la façon dont episil® pouvait m’aider et a regardé une vidéo sur le site internet. Nous sommes ensuite allés voir mon médecin généraliste et il m’a fait une prescription d’episil®. En moins de 5 minutes après l’application, je sentais que ma bouche allait beaucoup mieux et en environ une heure et demi, je pouvais mâcher quelque chose, ce que je ne pouvais plus faire jusqu’à ce jour! Je l’ai utilisé environ trois fois par jour, juste avant de manger, et je ne jure que par episil®, car il m’a donné le soulagement dont j’avais besoin pour recommencer à bien manger. C’est pourquoi je recommanderai, sans aucun doute, episil® à d’autres patients qui ont ou auront le même genre de problème dans leur bouche“.

Bryan Sharkey, Grande Bretagne

“Maintenant, je peux de nouveau faire face à la vie”

“Je viens d’acheter un flacon d’episil®. Le liquide à l’intérieur est magique, n’ayant pu manger ou boire à cause d’une douleur intense due à un ulcère sur mes lèvres. Maintenant, je peux à nouveau faire face à la vie“.

Patient de la Clinique Guildford Nuffield, Grande Bretagne

“episil® a considérablement soulagé la douleur et facilité ma vie quotidienne”

“Depuis l’été dernier, ma mère souffre de mucite orale, un effet secondaire de ses traitements anti-cancéreux. Elle avait une douleur constante dans sa bouche et les symptômes affectaient sa vie et son bien-être. Elle ne pouvait ni manger, ni boire, ni dormir. Elle avait eu besoin de soins dentaires pendant une longue période, mais en raison des lésions dans sa bouche, les visites ont été reportées. Par ailleurs, rien ne pouvait atténuer les symptômes. Sur internet, je suis tombé sur le site d’episil® et j’ai commandé un flacon de 3 ml pour que ma mère l’essaye. Une semaine après avoir commencé le traitement, elle pouvait retourner chez le dentiste parce qu’episil® avait vraiment agi. Elle n’est pas guérie de sa mucite, mais sa douleur a été considérablement soulagée et sa vie quotidienne a été facilitée. Ma mère a commencé à manger et à boire sans problème, et son état général s’est amélioré. Il semble également qu’il n’y ait pas d’aggravations des lésions quand episil® les recouvre et les protège. Aujourd’hui, nous avons commandé un flacon de 10 ml et ma mère a l’intention d’utiliser episil® aussi longtemps que ses traitements et les mucites seront présents. Nous aurions aimé connaître episil® plus tôt, quand les symptômes sont apparus – maman aurait évité de sévères douleurs!“

Région d’Ostrobothnie du Sud, Finlande

“Il a soulagé la douleur immédiatement et a eu un grand impact sur mon humeur”

“J’ai souffert d’une grave inflammation dans ma bouche, à cause de laquelle ma bouche et ma gorge étaient couvertes de lésions et de cloques. La cause sous-jacente n’est pas claire, mais il est probable qu’il s’agissait d’une réaction allergique aux antibiotiques. En raison de l’inflammation, je ne pouvais manger que des aliments liquides, et avec une paille, ainsi que de petites quantités de yaourt et de glaces. episil® m’a beaucoup aidé ! Après l’application, je pouvais manger des aliments mous en petites bouchées. Mon état général et mon humeur se sont améliorés rapidement dès que j’ai recommencé à manger. episil® a également amélioré mon sommeil parce que la douleur ne me réveillait plus. Il a soulagé efficacement ma douleur et cet effet dure longtemps avec une seule application – au maximum, j’ai appliqué episil® une fois le matin, une fois pendant la journée et une fois avant de me coucher. Mon expérience avec ce produit a été très positive. Je recommande d’utiliser episil® pour différents types de lésions orales, car il soulage la douleur immédiatement et a un grand impact sur mon humeur. J’espère que vous trouverez mes commentaires utiles car episil® m’a vraiment aidé! Merci!“

Client Webshop, Helsinki, Finlande

Témoignages de professionnels de santé français utilisant régulièrement episil®

Nous avons testé episil® sur des mucites grade 2-3 chez 2 patients (10 et 15 ans) dans le service des hyperprotégés en onco-hématologie pédiatrique. Nous avons un retour positif avec une durée de prescription moindre et des doses moins fortes de morphine. L'idéal serait de faire des fiches d'évaluation à chaque fois que c'est prescrit avec une étude nationale.

Dr Alice RIBRAULT, CHU Montpellier

J'ai été amené à tester episil® chez deux patientes porteuses de mucites de grade I et II.

La première patiente est en soins palliatifs dans les suites d'un cancer pulmonaire métastatique et la deuxième en cours de traitement curatif d'un cancer digestif.

J'ai été surpris par la rapidité d'action, et le retour positif des deux patientes.

Dans un délai de 48 heures, les deux patientes ont été en mesure de se réalimenter sans douleur à la déglutition, et avec une très nette amélioration de la perception des saveurs.

Ayant l'habitude de prescrire des traitements contre la mucite, les résultats se font sentir après 5 jours de traitement pluriquotidien, souvent fastidieux et pas agréable au goût. La prise d'episil® s'avère être facile, rapide, et plus efficace.

Dr Mario BARMAKI, Clinique Mutualiste, Lyon

Durant plusieurs semaines, nous avons utilisé episil® dans le cadre de lésions buccales chez des patients au sein de l'Unité de Soins palliatifs, patients ayant eu ou non une chimiothérapie récente.

Il s'agissait le plus souvent de lésions type aphtose buccale (*linguale et gingivale*) particulièrement douloureuse et résistant aux traitements habituels (*cf. protocoles soins de bouche divers de l'AFSOS mais également le protocole de notre institution le GHPSO*).

Les premières utilisations ont été faites avec les échantillons puis avec les produits ramenés par les familles puisque le produit n'est pas encore référencé.

Les résultats ont été positifs avec disparition en quelques jours des lésions et des douleurs.

Ce qui nous amène ce jour, à l'instaurer en première intention sur ce type de lésions et ce, avant les autres traitements.

Le problème reste le non référencement en institution, le prix onéreux et le discours de certaines pharmacies de ville qui ne veulent pas le commander.

Au niveau des soins, il faut être vigilant quant aux zones d'application et, éventuellement, avec l'aide d'un soignant. La fréquence optimale d'application est de 4 fois par jour dans notre expérience.

Dr Gwladys FONTAINE, Groupe Hospitalier Public Sud Oise

J'ai utilisé une fois episil® car j'avais un échantillon en ma possession, pour une patiente sous chimiothérapie par carbo 5FU – Erbitux® avec une mucite de grade 2. Voici ses conclusions : « *Après quelques jours d'utilisation, voici ce que j'ai remarqué : Apaise les brûlures de la bouche, paralyse un peu la langue et gêne la parole. L'effet dure environ 4 heures. En mangeant, l'effet anesthésiant disparaît. Comparé à la xylocaïne, peut être administré aux endroits voulus, en plus petites quantités. On peut l'emporter sur soi. Pratique d'utilisation.* »

Dr Joy BACRIE, Institut Curie, St-Cloud

De notre côté, quelques patients chez qui nous l'avons testé sur échantillons avec succès : mucites de grade 1 et 2 (*pas au-delà*) et stomatites persistantes (*y compris candidosiques, en association avec les traitements étiologiques*), exclusivement en ambulatoire (*consultations*). Bons résultats sur la douleur et la cicatrisation, et la reprise de l'alimentation orale. Un essai sur une stomatite hypertrophique sans lien avec le cancer du patient : très bons résultats sur la douleur en association avec la corticothérapie recommandée par l'ORL et Loramyc® après prélèvement buccal.

Systématiquement soins de bouche avant application aux bicarbonates de sodium seuls. Je n'ai pas dépassé 3 applications par jour. Je n'ai pas observé d'impact sur la consommation d'antalgiques, car les patients ne traitaient pas cette douleur. Grosse problématique de coût vu notre patientèle dans le Nord.

Dr Antoine LEMAIRE, Centre Hospitalier Valenciennes

Je suis médecin en hôpital de jour de chimiothérapie, je ne vois donc que des patients non hospitalisés. J'ai pu distribuer 10 boîtes d'échantillons gratuits à 10 patients qui présentaient des douleurs buccales importantes malgré les traitements classiques (*BB bicar + xylo + aspirine, ATG per os*) douleurs dues à des aphtes des gingivopathies secondaires à des traitements 5 FU sur 5 jours, Erbitux®+ RT...

Tous les retours ont été positifs. Antalgie au moins pendant 6 heures, bénéfique nocturne ++. Selon l'étendue des lésions buccales les patients ont appliqué episil® avec le doigt uniquement sur les lésions ou alors dans toute la bouche (*dans ce cas un peu de gêne car bouche comme endormie*).

Le problème reste le coût du traitement en officine : environ 40 euros.

Dr Céline MARZE, Clinique St-Pierre, Perpignan

Nous avons pu tester episil® chez une petite dizaine de patients avec des retours assez différents. Il faut au préalable en effet rappeler de bien humidifier la bouche avant application d'episil®.

Certains de nos patients n'ont pas rapporté de franche efficacité (*patients sous TKI dans le cadre de cancer du rein*). A l'inverse, certains patients atteints de pathologies ORL en cours de radio-chimiothérapie et ayant une mucite de grade 2 à 3 ont témoigné d'une efficacité antalgique rapide à l'application de ce dispositif mais en restant toujours dans le cadre d'une prise en charge antalgique multimodale. Cette efficacité semblait cependant de courte durée.

A noter que 2 patients ont décrit des brûlures à l'application du produit dont l'un qui n'a pas voulu renouveler l'expérience. Un de nos patients (*hospitalisé pour altération de l'état général dans le cadre d'un cancer du poumon*) a eu des difficultés à utiliser episil® du fait de la nécessité d'appliquer une pression assez ferme sur le flacon pompe pour obtenir la dispensation du produit.

Au final, episil® semble être un dispositif relativement intéressant pour la prise en charge des mucites en complément d'autres techniques antalgiques et règles hygiéno-diététiques. Le principal écueil de ce médicament reste qu'il n'est pas, pour le moment, remboursé et que son prix en ville est le plus souvent complètement prohibitif (*marge pharmacie et nldr : de la TVA à 20 % qui s'applique sur les dispositifs non remboursés*).

Dr Thomas CUVIER, Service d'Onco-hématologie, La Roche-sur-Yon

J'ai eu l'occasion de tester episil® sur une dizaine de patients traités par radio-chimiothérapie concomitante pour cancer des voies aéro-digestives supérieures.

J'ai utilisé episil® pour 7 d'entre eux en cours de traitement, lorsque le patient présentait une mucite bucco-pharyngée de grade 1 à 2.

Pour ces patients, episil® était apprécié pour sa consistance, son absence d'acidité ressentie, son absence d'odeur ou de goût fort ou désagréable, avec une impression de soulagement de l'irritation et des douleurs locales, conduisant à des applications répétées et régulières.

Sur cette petite population de patients, il m'est difficile d'apprécier dans quelle mesure episil® aura limité la mucite ou en aura réduit la sévérité et la durée.

Pour 3 autres patients, j'ai utilisé episil® à distance de la radio-chimiothérapie, lorsque le patient présentait une mucite buccale chronique, principalement linguale, associée à une sécheresse buccale gênante.

Pour ces patients, l'effet palliatif de episil® sur la sensation de xérostomie a été probant, notamment pour 2 d'entre eux, episil® étant pour ces 2 patients, préféré aux sprays de salive artificielle, considérés comme trop irritants.

Cette courte expérience préliminaire nous conduit à poursuivre la prescription d'episil® pour les patients traités par radiothérapie ou radio-chimiothérapie ORL, pendant ou après traitement.

Pr René-Jean BENSADOUN, Oncologue-Radiothérapeute, Nice

En ce qui concerne les mucites en hématologie (*une dizaine de cas traités*) une satisfaction globale avec le bémol que le traitement n'a concerné que des patients hospitalisés et des mucites de grade 1 ou 2. Une expérience intéressante hors du cadre prévu, par notre dentiste, sur des langues atrophiques (post radio ou chimio), les lésions buccales lichénoïdes avec problèmes douloureux dus à l'absence de lubrification : Satisfaction équivalente à celles apportées par l'Artisial® ou l'Aequasial®(50 %) mais inférieures à celle du Sray GUM® (> 50 %) qui semble être sinon la meilleure, du moins la moins mauvaise des solutions.

Et toujours le problème du coût pour des patients peu argentés lors du retour à domicile.

Dr Jacques POUYMAYOU, Oncopôle, Toulouse

Conclusion

Le dispositif episil® mis sur le marché par la Société Camurus semble utile pour nos patients souffrant de douleurs liées aux mucites orales. D'autant plus que les solutions proposées ne sont guère satisfaisantes. C'est, semble-t-il, sur la composante 'douleur' que ce dispositif semble le plus intéressant.

Les anesthésiques locaux comme la lidocaïne semblent avoir une activité antalgique temporaire, mais ils exposent à des sensations de brûlures, des troubles du goût et des fausses routes par anesthésie du carrefour oropharyngé.

En cas de douleurs légères à modérées, le paracétamol est le médicament symptomatique de premier choix. En cas de douleur intense, la morphine est le traitement de premier choix. Elle doit absolument être préférée aux fentanyl transmuqueux qui peuvent aggraver les mucites orales [5].

Avec un coût plutôt faible en milieu hospitalier, 16 euros le flacon de 10 ml, permettant en moyenne 10 jours de traitement, episil® semble être une solution pour de nombreux patients qui se voient très soulagés par ce dispositif. Pour les patients hospitalisés avec des mucites douloureuses, l'accès à ce traitement devrait être généralisé. De nombreux hôpitaux et cliniques l'ont déjà référencé ou sont sur le point de le faire.

Par contre, quand il est prescrit à un patient ambulatoire, l'addition des marges des grossistes, des pharmaciens et d'une TVA à 20 % applicable aux dispositifs médicaux porte le prix, à la charge du patient, aux alentours de 35 à 40 euros, soit 3 à 4 euros par jour. Certains patients en tirent un tel soulagement qu'ils achètent ce dispositif non remboursé. D'autres n'en ont pas les moyens et cela pose naturellement la question de l'égalité des patients face au traitement qu'ils peuvent recevoir et qui peut les soulager.

Pour ces patients ambulatoires, il faut les prévenir du coût du traitement et c'est à eux-seuls de décider s'ils veulent se le procurer ou non.

La firme qui commercialise episil® en France nous a fait part de sa volonté de déposer une demande de remboursement, sans être sûre de pouvoir l'obtenir. Les dispositifs médicaux ne font pas l'objet d'un développement aussi poussé et coûteux que pour les médicaments, et le remboursement n'est pas toujours au rendez-vous.

Concernant ce qui se passe hors France, nous avons obtenu les informations suivantes auprès de la firme Camurus, conceptrice et fabricante d'episil®. Le dispositif est déjà commercialisé en Suède, au Danemark, en Finlande, Allemagne, Grande-Bretagne, Emirats-Arabes-Unis, Sri Lanka et Etats-Unis. Il sera mis sur le marché en 2018 au Japon et à Taiwan. Le dispositif est remboursé en Grande-Bretagne et devrait l'être également au Japon.

Bibliographie

[1] Hadjieva T, Cavallin-Ståhl E, Linden M, Tiberg F. Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution. *Supportive Care in Cancer*. 2014;22(6):1557-1562. doi:10.1007/s00520-014-2117-3.

[2] Seidenspinner, I., Adamietz, I. A., Strohm, G. L. and Tiberg, T. (2015) Effects of episil® oral liquid in cancer patients with oral mucositis: an observational study. Poster presented at the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, June 25-27, 2015, Copenhagen, Denmark.

[3] Quinn B, Botti S, Kurstjens M, Margulies A, et al. European Oral Care in Cancer Group Oral care guidance and support. First edition. 2017. Disponible sur <http://www.eocc.co.uk/wp-content/uploads/2018/01/EOCC-Guidance-English.pdf> consulté le 17/02/2018

[4] Boulot P, Plancon M, Thevenet G et al. Mucites et Candidoses. Référentiels inter régionaux en soins oncologiques de support AFSOS. Novembre 2015. Disponible sur <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/mucites-et-candidoses/> consulté le 17/02/2018

[5] Prescrire. Mucites orales liées à un traitement anticancéreux. *La revue Prescrire* Février 2016 / Tome 36 n°388

Les addictions, c'est comment ailleurs ?

Aujourd'hui : L'Inde

Lekhansh SHUKLA, Bangalore, Etat du Karnataka, Inde



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

Pouvez-vous vous présenter en quelques lignes ?

Je suis un médecin de 31 ans, avec une formation de trois ans en psychiatrie, et quatre en addictologie. Je travaille à Bangalore, une grande métropole située dans le sud de l'Inde¹. Je suis actuellement Chef de Clinique au *National Institute of Mental Health and Neurosciences* (NIMHANS). Il s'agit d'un centre de niveau national destiné aux soins et à la recherche sur les troubles psychiatriques et neurologiques, et financés par le gouvernement indien.



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

La *National Household Survey of Drug* de 2004 a fourni les données les plus complètes sur les troubles d'usage de substance dans le pays. Par ailleurs, des données plus récentes ont été fournies par la *National Mental Health Survey* de 2015-2016. En gros, la dépendance au tabac (22,5 % de la population adulte) est l'addiction la plus fréquente, suivie par l'alcool (4,6 %), tandis que les autres troubles d'usage de substance sont rares (0,6 %). Au niveau national, les politiques de santé se concentrent donc sur l'alcool et le tabac dans le cadre du programme sur le contrôle des pathologies non-transmissibles.

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

L'alcool (à l'exception des états² où il est interdit) et le tabac sont légalisés avec des restrictions d'âge. Ces restrictions sont variables selon les états, mais elles ne vont jamais en-dessous de 18 ans. L'alcool est interdit dans trois états : le Bihar, le Gujarat, et le Nagaland. Les deux premiers sont de très grands

¹ La population de Bangalore est de 8 millions d'habitants.

² L'Inde possède 29 états dont 8 d'entre eux ont une population de taille comparable ou supérieure à celle de la France.

états (*par comparaison, dites vous que chacun d'eux a une population supérieure à celle de la France*³), alors que le Nagaland est un état beaucoup plus petit et reculé. En pratique, un seul de ces états (le Bihar) applique une interdiction stricte de l'alcool. La peine pour usage d'alcool au Bihar peut aller jusqu'à sept ans de prison. L'usage de feuilles de cannabis (*appelées Bhang*) est décriminalisé dans toute l'Inde, tandis que la consommation des inflorescences (*Marijuana*) ou tout dérivé type haschich, huile ou Charas⁴, constitue un crime. En Inde, il existe un débat, mais marginal, sur la décriminalisation de toutes les formes de cannabis. En fait, le débat le plus substantiel est plutôt autour de l'extension de la pénalisation de l'usage d'alcool dans d'autres états indiens, sur l'exemple de ce qui existe au Bihar.

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 ?

L'addictologie est enseignée comme une spécialité à part entière dans seulement trois instituts nationaux, dont celui dans lequel je travaille. En pratique, le terme d'addictologie ("*Addiction Medicine*") est pratiquement inconnu dans la plupart des écoles de médecine du pays. C'est un réel problème pour au moins deux raisons. D'abord, cela signifie que la plupart des patients atteints d'addiction reçoivent des soins qui ne sont pas basés sur les standards internationaux. Ensuite, cela crée un manque de professionnels qualifiés pour la prise en charge des patients et la dissémination des bonnes pratiques aux médecins généralistes. Une autre conséquence de cette absence d'expertise est que les discours dominants sur les addictions à l'échelle nationale sont encore largement dominés par les modèles moralistes ou magico-religieux.

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 ?

Il n'existe pas vraiment de système "national" de soins des addictions dans mon pays. D'abord, plus de 60 % des besoins de santé sont couverts par le secteur privé, avec participation directe aux frais de la part des patients. En pratique, un médecin privé n'est pas vraiment contraint de suivre les recommandations nationales ou internationales. Une minorité de patients reçoivent des soins dans des centres de pointe qui possèdent un service d'addictologie en bonne et due forme. Ils y reçoivent un traitement spécifique de leur addiction, avec des critères spécifiques d'admission, et des modalités personnalisées de suivi et de traitement médicamenteux.

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

A ma connaissance, le NIMHANS, la structure où j'exerce, est le seul centre du pays qui possède un service de suivi post-hospitalier. Pour faire simple, dans les autres hôpitaux, les patients sont reçus en consultations ambulatoires de pré-admission et admis à l'hôpital si nécessaire, mais, après la sortie, il n'existe aucun dispositif pour assurer la continuité des soins à l'extérieur. Dans notre centre, nous avons recours à des rappels téléphoniques et un système de *case managers* pour assurer une continuité des soins après la sortie.

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 ?

La méthadone et la buprénorphine sont tous les deux autorisés comme MSO. Mais en pratique, aucun laboratoire n'a commercialisé de méthadone jusqu'à présent, donc elle n'est pas utilisée. Cela devrait changer prochainement en théorie. D'un point de vue légal, un médecin généraliste est autorisé à initier et prescrire un MSO après obtention d'une licence par le gouvernement.

³ La population du Bihar est de 104 millions d'habitants, celle du Gujarat de 60 millions d'habitants.

⁴ Le Charas est une extraction manuelle de cannabis typique des régions proches de l'Himalaya. A la différence du haschisch, qui est fait en écrasant les plants de cannabis récoltés et séchés contre un tamis, le Charas est fabriqué à partir de plants de cannabis encore sur pied.

Mais cette licence ne nécessite aucune formation ni certification particulière à l'exception d'un doctorat de médecine. En pratique toutefois, seuls les psychiatres obtiennent cette licence et prescrivent de la buprénorphine.

La seule exception à cela, ce sont les centres de l'organisation nationale pour le contrôle du SIDA (*National AIDS control organization centers*) dans lesquels des médecins généralistes dispensent directement des traitements par buprénorphine. Le stockage et la prescription de buprénorphine nécessitent de tenir un registre de stupéfiants comme pour la morphine. La perception des soignants sur la buprénorphine est contrastée. La majorité des psychiatres considère ce traitement comme une option de dernier recours, et ils n'aiment pas le prescrire en raison des contraintes médico-légales liées à son utilisation⁵.

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

Vous trouverez beaucoup d'éléments là-dessus dans ma réponse à la question précédente. Un usager d'opioïdes peut souvent ne pas avoir un accès facile à un MSO car il doit d'abord trouver un psychiatre de sa localité qui prescrit de la buprénorphine. Et il y a de grandes chances qu'il n'y ait aucun prescripteur de MSO dans sa ville ou même dans l'état tout entier...

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

Au niveau national, les programmes de contrôle du SIDA sont porteurs des programmes de réduction des risques et des dommages. Ce type de centre est souvent appelé "centre d'intervention ciblée" ("*targeted intervention center*"). Il est géré conjointement par un médecin généraliste désigné par le gouvernement, et dont la qualification se limite souvent au doctorat de médecine, par un travailleur médicosocial appelé "*community counsellor*", et par un aidant (le plus souvent un patient rétabli de son addiction).

La mission de ces centres est d'accueillir et de maintenir en soins un maximum d'usager de drogues dans une localité donnée. Puisque la plupart des patients sont des usagers d'opioïdes, les MSO sont la principale "intervention" proposée dans ces structures. Certaines d'entre elles ont parfois des hot-spots qui proposent des programmes d'échange de seringues. Je ne peux pas vous fournir d'estimations sur ces hot-spots car aucune donnée n'est communiquée par le gouvernement. Ces structures n'ont par ailleurs aucun lien étroit avec les centres d'addictologie.

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 ?

Non, et à ma connaissance, contrairement à ce qui se passe dans les pays occidentaux, il n'y a aucun débat sur les mesures les plus controversées de réduction des risques. N'oubliez pas que l'usage de drogues injectables concerne essentiellement les opioïdes. L'enjeu majeur pour le moment est déjà d'obtenir un consensus sur l'utilité et l'emploi des MSO.

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

⁵ Ces contraintes sont expliquées dans un article fourni par le Dr Shukla et disponible sur demande : Ambekar et al. Challenges in the scale-up of opioid substitution treatment in India. *Indian J Psychiatry* 2017; 59(1):6-9.