

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 2016

N° 62

- **Editorial :** page 3
Le choix du patient/usager, clef de la réussite en addictologie !
- **20 ans de traitement de substitution opiacée** page 4
Stéphane ROBINET, Strasbourg et Maroussia WILQUIN, Abbeville
- **Prise en charge d'un cas de syndrome de sevrage grave au GBL** page 8
Aurélie BERGER-VERGIAT, Lyon
- **Sulfate de morphine en tant que MSO, 20 ans et toujours rien...** page 13
Béatrice CHERRIH-PAVEC, Charleville et Pr Philippe JAURY, Paris
- **Naloxone, chronique d'un lancement annoncé** page 16
Benjamin ROLLAND, Lille et Mustapha BENSLIMANE, Paris
- **Sensibilisation et prévention des addictions, implication d'un CSAPA** page 18
Pierre DELPRAT, Saint-Vaury (23)
- **Baclofène – Paroles de patients** page 20
Sylvie IMBERT, Plaisance du Touch (31)
- **Infos douleur (nouvelle rubrique)** page 24
Echec de la prégabaline dans la douleur neuropathique ... – La capsaïcine en patch, non inférieure à la prégabaline... – Douleurs chez l'enfant aux urgences : l'usage restreint de la codéine respecté... – Un quart des français souffre de douleurs chroniques – Les structures douleur, une organisation menacée – GW et Otsuka continuent de croire à Sativex®... – En fin de vie, les douleurs sont principalement provoquées par des soins d'hygiène et de confort...

Comité scientifique du Flyer

Rédacteur en chef : Mustapha BENSLIMANE, Nova Dona, 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), Dr Sophie VELASTEGUI (Clermont), Salomé CAMPOS (Montargis).

Comité de lecture : Dr Richard LOPEZ (Saint-Denis), Dr Pierre LAUZON (Montréal), Dr Didier BRY (Avignon), François LAFRAGETTE (Paris), Dr Nelson FELDMAN (Genève), Dr Karine BARTOLO (Marseille), 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).

Photographe : Jean-Paul CECILLON (Paris)

Pour écrire à la rédaction du Flyer :

**Mustapha BENSLIMANE
NOVA DONA
82, avenue Denfert-Rochereau
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 Laboratoires Bouchara-Recordati apportent un soutien régulier pour l'impression et la diffusion de la revue. Les sociétés Alere et Méridian Bioscience apportent également leur soutien à la revue et à ses actions (colloques, fiches-patients...)

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/



**télécharger les bulletins
"Flyer"**

"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"

En addictologie, nous le savons depuis longtemps, un des facteurs principaux de succès, **c'est le choix du traitement par le patient/usager lui-même**. Ce choix n'est pas forcément celui des médecins, des sociétés savantes ou des Autorités de Santé. Encore moins celui que les firmes prévoient pour lui.

C'est vrai pour l'alcool. Au cours des derniers mois, malgré les moyens considérables d'une big pharma (Lundbeck) et des relais par des leaders d'opinion de la spécialité, le Selincro® (nalméfène) a eu bien du mal à trouver son public. A peine plus de 30 000 patients, bien en-deçà de ce que la firme avait imaginé. De son côté, le baclofène a suscité un tel engouement qu'il a fallu mettre en place un dispositif de RTU en attendant l'AMM. D'un côté, une big pharma avec des ambitions internationales qui met sur le marché un médicament appelé à devenir un blockbuster (*pour parler dans le langage des firmes*). De l'autre, des patients qui sollicitent le médicament auprès de médecins qui, pour certains d'entre eux, deviennent des militants du traitement. Médicament qui, sauf accident, comptabilisera probablement déjà une centaine de milliers de patients traités (*sinon guéris*), avant même d'obtenir son autorisation de mise sur le marché. Malgré donc des conditions propices à une diffusion massive d'un côté (*une AMM, un remboursement, un marketing agressif et efficace, des leaders d'opinion impliqués...*), et des conditions plus difficiles de l'autre (*remboursement aléatoire selon les moments et les conditions, médecins ou patients militants parfois méprisés, pas d'AMM, un nombre élevé de comprimés à prendre...*), le sentiment général est que le baclofène remporte cette bataille dans l'esprit et surtout dans la demande des patients eux-mêmes. Nous ne saurons pas avant longtemps quel est le médicament le plus efficace et nous n'avons pas, pour l'instant à la rédaction du Flyer, de préjugés sur ce sujet. Toujours est-il que nous devons accompagner la demande de nos patients, sans essayer de modifier leurs choix ni tempérer leur enthousiasme, si 'suspect' soit-il !

C'est vrai pour le tabac. On voit bien que malgré les avertissements des Autorités de Santé et d'une société française méfiante vis-à-vis de ce dispositif, le recours à la vapoteuse emballe bien plus de fumeurs que les substituts nicotiques et autres médicaments anti-craving. La HAS, dans une dernière communication (*en décembre 2015*), a même rappelé qu'« *il n'est pas nécessaire d'actualiser les recommandations de bonne pratique sur l'arrêt de la consommation du tabac publiées en janvier 2014* », contrairement au Public Health England qui de son côté recommandait ouvertement, cet été 2015, un recours à l'e-cigarette. Là encore, la demande des fumeurs va vers une modalité de soins qui n'a pas la faveur des Autorités de Santé, et qui est défendue par les fumeurs eux-mêmes, regroupés au sein d'associations comme AIDUCE.

C'est vrai pour les MSO (Médicaments de Substitution Opiacée). Malgré la présence là-aussi d'une big pharma, soucieuse de réitérer le succès de la mise à disposition de Subutex®, et des moyens à la hauteur de cette ambition, le médicament Suboxone® n'a pas réussi à trouver son public, 3% seulement des patients en TSO. Les usagers de drogue en quête de médicament de substitution lui préfèrent la buprénorphine sans naloxone, la méthadone (*médicament public soutenu par une petite firme et aux conditions d'accès plus difficiles*), voire le Skenan® qui 'substitue' autant de patients que Suboxone®. Là-aussi la demande des patients déjoue tous les pronostics des firmes et de ceux qui voulaient en faire le médicament de première intention.

La morale de cette histoire... Ce qui marche le mieux pour le patient, c'est le médicament, la méthode et le médecin, qu'il a choisi ! Pas ce que les Autorités de Santé ou les Sociétés Savantes définissent comme ce qu'il y a de mieux pour lui sur la base de la littérature scientifique, d'influences extérieures ou de préjugés. Dans le traitement des addictions plus que dans tout autre domaine, nous devons avoir l'humilité de suivre la demande et les attentes des patients, sous peine d'être vains ou vaniteux... Et surtout ne pas dissuader ou tenter d'infléchir une demande précise d'une modalité de soin plutôt qu'une autre sous prétexte qu'elle ne correspond pas à ses propres préférences ou expériences. La motivation au changement, clef indispensable au succès d'un traitement, s'appuie sur le choix du patient, pas celui du médecin. Proposer un substitut nicotinique à un fumeur passé à la vapoteuse, Selincro® à un demandeur de baclofène (*et inversement*), de la méthadone à un usager qui a choisi le Skenan® (*ou Suboxone® à un demandeur de méthadone*) risque de disqualifier le traitement imposé par le médecin, voire le médecin lui-même...

Bonne lecture de ce premier Flyer de 2016. Plus de 15 ans d'existence, toujours plus de lecteurs et une ouverture, comme nous l'avions annoncé en septembre 2015 lors de notre colloque annuel, vers le domaine de la douleur, avec une nouvelle rubrique « Infos Douleur » qui sera rapidement suivie d'articles en cours de préparation.

Mustapha Benslimane 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 douleur. Les articles n'engagent que leurs auteurs.

20 ans de Traitements de Substitution Opiacée

Stéphane ROBINET, Strasbourg (67) et Maroussia WILQUIN, Abbeville (80)

Ou plutôt, devrions-nous dire, 20 années d'une politique globale de réduction des risques, incluant enfin, à partir du milieu des années 90, la mise à disposition des MSO (Médicaments de Substitution Opiacée).

1995, et surtout 1996 : l'année où tout a basculé



Effectivement, **1995** restera gravée dans l'histoire de la prise en soin des usagers de drogue, puisque c'est **fin mars** de cette année que la méthadone obtenait son AMM (*Autorisation de Mise sur le Marché*) dans une ambiance propice à la controverse. Il faut se souvenir qu'à cette époque les opposants à 'la drogue aux drogués' étaient plus nombreux que les partisans de la méthadone, en particulier dans le milieu spécialisé. Seules, quelques structures s'y étaient préparées ou avaient devancé l'appel en distribuant à quelques dizaines (*de 1972 à 1992, c'est-à-dire pendant 20 ans !*), puis quelques centaines jusqu'en 1994, des flacons de méthadone produits par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, avant l'AMM du 31 mars 1995.

Le coup de grâce aux opposants des TSO fut sans conteste donné en février 1996, à l'occasion de la mise sur le marché de Subutex®, buprénorphine haut dosage, qui succédait à quelques années de prescription de Temgésic® (*buprénorphine dosée à 0,2 mg*) par des médecins généralistes militants (*et précurseurs*) et de délivrance par des pharmaciens d'officine aventureux.

Il y a donc 20 ans, la France rejoignait les pays voisins qui nous avaient devancés de quelques années, voire de quelques décennies. La Suisse, le Royaume-Uni, la Belgique, l'Espagne, l'Italie nous avaient effectivement précédé dans cette aventure, sans parler de l'Australie et bien sûr des Etats-Unis, même si outre-Atlantique, la situation variait (*et varie encore*) d'un état à l'autre.

Un déséquilibre entre la méthadone et le Subutex®...

Il faut aussi se souvenir que la France faisait figure d'exception en mettant sur le marché Subutex® (*première mondiale*) et en permettant la prescription d'emblée et sans difficulté par des médecins de ville. Alors que le seul médicament de substitution validé jusqu'alors, le gold-standard en quelque sorte, était la méthadone.

Pas étonnant donc que la diffusion de Subutex® fut très rapide. **Presque 80 000 patients allaient en effet en bénéficier dès 2000**, soit 5 ans après sa mise à disposition. Ce qui a réellement contribué à changer la donne en matière de santé des usagers drogue.

Les réticences du milieu spécialisé, le manque de structures et quelques pratiques de sélection des patients allaient contribuer à ce que la marche soit plus lente pour la diffusion de la méthadone. **A peine, 10 000 patients début 2000.**

Cet écart dans la diffusion des 2 MSO (*1 patient sous méthadone pour 8 sous Subutex®*) fut suffisamment important pour qu'une série de mesure voient le jour :

- La nomination par Bernard Kouchner d'une mission visant à évaluer l'accès à la méthadone en France, confiée à William Lowenstein, Jean-François Bloch-Lainé, Marie-Josée Augé-Caumon et Alain Morel. Elle rendit ses conclusions **au début des années 2000**.
- L'élargissement de la primo-prescription de méthadone aux médecins hospitaliers **en 2002**, permettant à ceux qui exerçaient dans les services d'addictologie et les équipes de liaison (*créés quelques années plus tôt*) de mettre en place des traitements par la méthadone. Les médecins des prisons purent faire de même.

Il s'est largement résorbé depuis avec aujourd'hui 1 patient sous méthadone pour 2 sous buprénorphine (*Subutex®*, *génériques et dosages intermédiaires disponibles depuis quelques années*).

Pour autant, selon le département ou le bassin de population dans lequel se trouve un usager demandeur d'un traitement par la méthadone, **son niveau d'accès porte les stigmates de ce passé.**

Certains départements sont sous-équipés en structures spécialisées ou en médecins généralistes impliqués pour prendre des relais. Dans d'autres, certaines structures ont encore des pratiques de « haut-seuil d'accès » et/ou des délais de mise en place des traitements d'un autre âge, rédhibitoires pour les prétendants. **Il n'est donc pas toujours aussi aisé d'avoir accès à un traitement par la méthadone que par la buprénorphine.**

Nous pensons que le choix d'un traitement devrait porter d'abord sur le désir d'en bénéficier (*c'est particulièrement vrai en addictologie*), sachant que, dans la plupart des cas, les usagers ont déjà essayé les différents médicaments. Un accès inégal aux différents MSO, comme c'est le cas dans beaucoup de pays, France y compris, fausse la donne. Le respect de ce choix conditionne l'adhésion au traitement et donc son efficacité (*maintien dans le soin, réduction du risque d'arrêt prématuré, rechute...*).

Et surtout, il faut adopter une stratégie globale que nous défendons depuis longtemps : **La Réduction des Risques** (*et des dommages, comme il convient de dire désormais*), non pas comme stratégie accessoire, mais comme principe fédérateur guidant nos pratiques en addictologie.

Pour les MSO, elle consiste en premier lieu à donner le meilleur accès aux traitements de substitution :

- **En ne retardant pas inutilement la mise en place du médicament de substitution opiacée**, sous prétexte d'analyser la demande, d'évaluer la motivation ou de mettre en place un suivi global (*tout ceci pouvant être fait une fois le médicament prescrit, sans dommages pour le patient*)
- **En ayant pour les traitements de substitution et la prescription des médicaments des exigences de qualité** que l'on applique généralement dans d'autres domaines thérapeutiques :
 - avoir **les connaissances pharmacologiques nécessaires** et maîtriser les interactions médicamenteuses,
 - rechercher **une posologie strictement individualisée** aux besoins des patients et non aux croyances des soignants ou à leurs craintes infondées, comme c'est parfois le cas. Lors de l'initiation d'un MSO, il faut respecter les règles de titration (*comme pour la prescription de tout morphinique dans la douleur*) pour éviter le risque de surdosage lors des premières semaines. C'est un peu plus vrai pour la méthadone - agoniste puissant - que pour la buprénorphine - agoniste partiel et antagoniste des récepteurs opiacés. De ce fait, de nombreuses recommandations ont déjà été produites depuis plusieurs années et nous pouvons les résumer ici par « **commencer bas et augmenter doucement** ». Cette stratégie permet d'éviter le risque d'overdose en phase d'initiation,
 - **prendre en charge les comorbidités somatiques, psychiatriques ou sociales** qui ont un impact considérable sur le traitement et le risque d'échec de celui-ci,
 - **éviter toute approche dogmatique** influencée là-aussi par des croyances quand il s'agit de durée et d'arrêt de traitement (*les études se chargeant de nous rappeler le risque de surmortalité lors de l'arrêt des traitements de substitution opiacée*),
 - **distiller des conseils à tous les moments du suivi du patient en matière de réduction des risques** liés à l'usage de toutes les substances psychoactives, qu'elles soient licites (*tabac, alcool, médicaments antalgiques, benzodiazépines*) ou illicites,
 - **accepter l'ambivalence des usagers**, pas toujours prêts, notamment en début de prise en soins, d'adhérer aux attentes des soignants (*arrêt des consommations illicites, prise irrégulière du MSO, suivi psycho-social décousu...*)
 - **remettre en cause ses propres pratiques quand elles échouent ou ne rencontrent pas l'adhésion**, plutôt que d'en attribuer systématiquement les échecs aux patients (*pas prêts, pas motivés...*).

Méthadone ou buprénorphine, pas de consensus sur les indications préférentielles...

Et enfin, force est de constater que la réflexion sur les indications préférentielles des deux modalités de traitement, méthadone ou buprénorphine, ne peut toujours pas s'appuyer sur des éléments bibliographiques, quasiment inexistantes sur le sujet. Les conférences de consensus dans les pays où les deux traitements sont utilisés n'abordent pas le sujet, y compris en France.

La seule publication officielle qui aborde clairement la question est l'avis de la Commission de Transparence du 16 avril 2008 à propos de Suboxone®. Au chapitre « Place dans la stratégie thérapeutique », on peut lire :

Actuellement, les différences de règles de prescription et les disparités dans l'offre de soins influent encore beaucoup sur le choix du médicament de substitution aux opiacés par les patients et les prescripteurs. Cependant, la méthadone serait plus particulièrement adaptée en cas de :

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

Années 2010, l'arrivée de Suboxone®

Le renvoi à cet avis de la HAS nous permet d'aborder la question de Suboxone®. Ce médicament que nous avons qualifié de façon un peu humoristique de 'flop des années 2010' dans un e-dito de 2014 n'a pas trouvé sa place. Malgré des moyens promotionnels et marketing considérables, Suboxone® n'a pas rencontré son public, tant auprès des patients qu'auprès des médecins. En France en tout cas, en 2015, **la place de ce médicament reste anecdotique et il n'est pas rentré dans l'histoire des TSO**, contrairement à ses prédécesseurs, méthadone et Subutex®.

Il faut dire que le principe de base, association d'un agoniste et d'un antagoniste des récepteurs opiacés avec des séquences d'absorption variables en fonction du mode d'administration (!), avait de quoi nous laisser perplexes. **En tous cas, la résolution du problème de l'injection par cette 'mixture' pharmaceutique nous a paru d'emblée aventureuse.** Nous avons été les premiers à le dire, très tôt, parfois sous les critiques d'une partie du 'milieu', proche de la firme.

Là aussi, **c'est le choix des usagers et futurs patients**, de mieux en mieux informés notamment par leurs associations, qui a conditionné, plus que les attentes de la firme et de certains médecins 'convaincus', la diffusion restreinte de ce médicament. C'est une leçon à retenir pour ceux qui soutiennent aveuglément les efforts d'une firme dans sa conquête de parts de marché, sans tenir compte des attentes des patients et des analyses indépendantes sur l'intérêt des médicaments (*avis HAS, recommandation des commissions d'experts [exemple, l'avis de la commission T2RA sur Suboxone® qui a tué dans l'œuf le succès de ce médicament], analyse des revues indépendantes [Prescrire] et les remontées d'information des associations de patients ou groupes d'auto-support*).

Perspectives

Après ces 20 années pas toujours tranquilles, nous devons continuer de réfléchir à tous les aspects relatifs et autour des traitements de substitution. Le sujet est donc loin d'être clos.

- **La durée et l'arrêt des TSO, quand, comment et avec quelles précautions ?** 20 ans après la mise à disposition de ces traitements, il est légitime que la question se pose mais ce ne doit pas être une obsession.
- **Les alternatives possibles, notamment les sulfates de morphine et, pourquoi pas, l'héroïne médicalisée ?** 20 ans de méthadone et de buprénorphine mais tout autant de Skenan®, dans un cadre médico-légal acrobatique et stigmatisant pour les quelques milliers d'usagers concernés comme pour les médecins prescripteurs. Le sujet Skenan®-MSO est au point mort, c'est le moins qu'on puisse dire !
- **La buprénorphine IV.** Faute de réflexion sur le sujet précédent (*héroïne injectable*), il semblerait que celui-ci avance. 20 ans en effet qu'une partie des usagers s'injecte leur Subutex® avec des risques évidents pour leur santé. C'est encore et toujours de réduction des risques qu'il s'agit, en mettant à leur disposition dans un cadre médical, un médicament injectable à risques limités en cas d'injection et c'est une avancée remarquable. Mais on ne règlera pas, avec la buprénorphine IV, le problème des injecteurs de sulfate de morphine (ou d'héroïne). Cette nouvelle offre

s'adressera principalement aux injecteurs actuels de buprénorphine, ce qui est déjà très bien, puisqu'ils se comptent en milliers !

- **L'élargissement de la primo-prescription de méthadone par les médecins généralistes**, dont on parle depuis la fameuse Mission Kouchner (*évoquée ci-avant*). Les plus optimistes l'annoncent pour le début de l'année prochaine. D'autres, plus sceptiques, pensent qu'elle n'arrivera jamais. A l'heure où vous lisez ces lignes, souhaitons que les médecins généralistes qui peuvent depuis 20 ans renouveler 'à vie' des prescriptions de méthadone, en modifier la posologie, arrêter le traitement, pourront aussi initier la méthadone à un patient qui en est demandeur. Mais avant cela, il serait logique que les médecins généralistes qui suivent des patients sous sirop de méthadone puissent leur prescrire les gélules sans passer par un centre de soins ou un service spécialisé !

Pour finir, cet article est l'occasion de saluer les acteurs concernés par cette histoire des TSO.

Les médecins de ville. Sans les médecins généralistes, il n'y aurait pas aujourd'hui plus de 150 000 usagers dans le système de soins, dont près de 3/4 sont suivis par ces derniers. Ils sont présents au début des prises en soin (*avec la prescription de buprénorphine haut dosage*) et plus tard, dans le cadre des « relais méthadone », sans lesquels les centres et services spécialisés seraient saturés.

Les pharmaciens d'officine qui, pour la moitié d'entre eux, délivrent des TSO et souvent aussi du matériel de RDR (Stéribox® notamment). Ils délivrent près de 90% des MSO vendus en France. Même s'il existe toujours quelques rares bassins de population où il est difficile de trouver un pharmacien, ils se sont globalement plus investis que les médecins généralistes (1 sur 2 pour les pharmaciens contre 1 sur 10 pour les MG). Pour faire court, même si on parle toujours du 'problème des pharmaciens', **c'est globalement plus facile de trouver un pharmacien qui délivre un MSO qu'un médecin qui en prescrit...** Sur ce sujet, les pharmaciens ont fait l'objet d'une critique dans un article de Libération le 28 décembre 2015 qui nous semble particulièrement injustifiée.

Le milieu spécialisé qui a globalement fait évoluer ses pratiques favorisant un accès plus rapide au traitement de substitution, plus de RDR et des pratiques de relais et de collaboration avec la ville plus fréquentes. Il y a là aussi des poches de résistance, avec des structures qui ont encore des pratiques inadaptées et d'un autre âge, mais l'évolution a bien eu lieu.

Les Autorités de Santé qui, à leur rythme bien sûr (*pas assez rapide pour certains*), ont fait bouger les lignes en adaptant les encadrements législatifs et recommandations de bonne pratique.

Les Associations de patients, d'auto-support qui, elles-aussi, ont participé à cette aventure et accompagné l'évolution de la prise en soins de ceux qu'elles représentent.

Tout ceci a finalement contribué à faire que **la France a clairement rattrapé le retard qu'elle avait dans les années 90**. Elle apparaît même aux yeux d'observateurs de certains pays comme ayant une accessibilité aux MSO et aux dispositifs de RDR bien supérieure à beaucoup de pays.

Mais il reste du chemin à faire et, en tant qu'observateurs attentifs et désintéressés (*intéressés par les besoins et attentes des usagers mais sourds aux intérêts des firmes*), nous tenterons comme nous le faisons depuis des années d'éclairer ce chemin, impassibles face aux critiques dont nous faisons régulièrement l'objet par des professionnels du 'milieu' qui envient notre succès d'audience auquel, vous lecteurs du Flyer, vous contribuez.

Les auteurs, membres de la rédaction du Flyer, ne déclarent aucun lien d'intérêt dans le cadre de cet article avec les firmes qui commercialisent les médicaments cités dans cet article.

Prise en charge d'un cas de syndrome de sevrage grave au GBL

Dr Aurélie BERGER-VERGIAT, Lyon (69)

CSAPA, Hôpital Edouard Herriot, HCL, Place d'Arsonval, 69003 Lyon

Introduction

Le Gamma-Butyrolactone (GBL), est un précurseur du Gamma-Hydroxybutyrate (GHB). Le GBL est synthétisé par le foie en GHB avec des effets quasi-identiques. Il agit sur le système gabaergique comme l'alcool et les benzodiazépines.

Le GBL se présente sous forme d'un liquide incolore, dilué cinquante à cent fois dans une boisson (eau, jus) lorsqu'il est consommé. L'usage du GBL/GHB demeure assez spécifiquement lié au milieu festif homosexuel. La population usagère est majoritairement masculine, bien insérée et appartenant à des catégories socioprofessionnelles plutôt élevées



selon les données issues du dispositif Tendances Récentes et Nouvelles Drogues (TREND) de l'Observatoire Français des Drogues et de la Toxicomanie (OFDT) [1].

Cas clinique

Mr X est un patient de 30 ans, homosexuel, qui a consulté pour la première fois en octobre 2014 au Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) pour une addiction au GBL. Il avait substitué il y a 3 ans une importante consommation récréative d'alcool par des prises de GBL de plus en plus fréquentes et importantes.

Il usait lors du premier contact avec le CSAPA d'environ 50 cl de GBL par mois, acheté sur internet. Les prises étaient pluriquotidiennes, à raison de 2 à 4 millilitres toutes les 2 heures, y compris la nuit et non diluées dans une boisson. Une forte dépendance physique était déjà installée et il existait des signes de sevrage chaque matin au réveil, caractérisés par des tremblements, des sueurs, une forte angoisse et un craving important pour le GBL. Les conséquences de cette addiction étaient notamment la contamination accidentelle par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) lors de relations sexuelles à risque sous l'influence du produit et une difficulté croissante à maintenir son emploi de banquier.

Mr X avait également une co-consommation de cannabis à raison de 3 joints par jour et une consommation festive très occasionnelle de cocaïne et de MDMA. Il buvait encore de l'alcool occasionnellement.

A son admission au CSAPA, Mr X a formulé une demande de sevrage ambulatoire du GBL. Nous l'avons donc accompagné dans son projet à l'aide de consultations médicales régulières et d'un traitement médicamenteux par clorazépate jusqu'à 120 mg par jour. Devant l'impossibilité constatée par le patient de diminuer seul ses consommations, nous avons ensuite rapidement opté pour un sevrage hospitalier programmé début février 2015 en unité d'addictologie de niveau 2.

Dès lors que l'hospitalisation a été organisée, Mr X s'est montré plus anxieux à l'idée du sevrage et a majoré ses consommations de GBL auxquelles il a adjoint pendant quelques jours des prises d'alcool quotidiennes et une surconsommation de clorazépate.

Il a finalement présenté une attaque panique le 27 décembre durant laquelle il a d'abord pris une forte dose de GBL et de clorzépatate avant de se débarrasser brutalement dans son évier de l'ensemble de ces produits.

Il s'est finalement présenté aux urgences où il a été hospitalisé le jour même vers 19 heures. Il présentait un tableau de crise d'angoisse aiguë avec des idéations suicidaires et hétéro-agressives non scénarisées ainsi qu'une agitation psychomotrice. La biologie initiale a retrouvé un taux toxique de nordazépan et une alcoolémie négative. Le reste du bilan était sans particularité hormis une élévation isolée des ASpartate AminoTransférases (ASAT). Le GBL n'a pas été dosé mais le patient rapporte sa dernière prise de 4 ml moins de 2 heures avant son arrivée aux urgences. Après un examen somatique normal réalisé par le médecin urgentiste, Mr X a été pris en charge par le psychiatre de garde vers 22h. Il a rapidement reçu 20 mg d'olanzapine per os afin d'apaiser son agitation. A 5h30 le 28 décembre, le médecin urgentiste a noté l'apparition d'un syndrome confusionnel avec une majoration de l'agitation psychomotrice qui a nécessité une contention physique et une prescription de cyamémazine 100 mg per os. A 23h ce même jour, le tableau clinique s'aggrave encore avec l'apparition d'hallucinations visuelles, de sueurs et de tremblements. Le score de Cushman est noté à 14 et le traitement par olanzapine est renouvelé à 10 mg avec adjonction de lorazépan à 2,5 mg toutes les 2 heures.

Mr X est transféré dans la nuit en unité de soins continus pour un tableau de sevrage avec delirium. Un protocole thérapeutique est immédiatement mis en place, comprenant : une hyperhydratation, une vitaminothérapie B1 et B6 et une prescription de diazépam en intraveineux à la posologie de 10 mg par heure. L'olanzapine n'a pas été poursuivie mais de l'halopéridol à 2 mg par jour a été ajouté deux jours plus tard devant la persistance de crises d'agitation. Mr X a pu être transféré en service psychiatrique conventionnel après un séjour de 6 jours en soins continus et son traitement de sortie comprenait alors de l'halopéridol à 2 mg par jour, du diazépam à 8 mg par jour et du zolpidem à 10 mg au coucher.

Il est actuellement toujours en soins sur le CSAPA et abstient de GBL depuis son sevrage. Il souffre aujourd'hui d'un épisode dépressif majeur d'intensité sévère qui régresse progressivement avec la mise en place d'un suivi en hôpital de jour 4 demi-journées par semaine et d'un traitement antidépresseur par venlafaxine à la posologie de 300 mg par jour. Il a présenté 2 très brèves rechutes avec la GBL depuis son sevrage.

Discussion

1. Importance du phénomène

D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), 177 cas d'intoxication au GBL dont 97 expositions accidentelles, 80 intoxications volontaires incluant 63 cas de consommation dans un contexte d'abus ou de dépendance, 7 cas de suspicion de soumission chimique et 10 tentatives de suicide ont été identifiés en France entre 2005 et 2009 par le réseau de toxicovigilance (CAPTV) et le réseau d'addictovigilance (CEIP). Le bilan des cas notifiés entre octobre 2009 et avril 2011 fait état de 34 nouveaux cas, parmi lesquels 28 cas d'intoxications aiguës dont un décès. Les cas d'intoxications volontaires concernent majoritairement de jeunes hommes qui consomment du GBL dans un contexte festif [2].



L'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) signale que le GBL, facile d'accès sur internet, a progressivement remplacé l'usage du GHB. Dans les milieux du clubbing homosexuel à Paris, il semble que dès 2007, seul le GBL circule [3, 4]. Une étude in situ de 2009 auprès de la population fréquentant les clubs parisiens retrouve une prévalence de 22,4% de consommateurs de GBL dans la population étudiée. Les consommateurs sont majoritairement de jeunes hommes de moins de 25 ans [5].

Une étude suisse a analysé 141 cas d'exposition au GHB et au GBL rassemblés entre 1995 et 2003 par le centre antipoison Suisse de Zurich [6]. Sur les 141 dossiers, 7 concernaient un syndrome de sevrage [7, 8] chez des usagers chroniques. Ces 7 patients présentaient un tableau clinique comprenant une tachycardie, une poussée hypertensive, des tremblements, de l'agitation, une anxiété, des hallucinations et une insomnie qui ont parfois persisté plusieurs jours [9-12]. D'autre part plusieurs articles rapportent des cas similaires de syndrome de sevrage grave au GHB et au GBL [13-16], rappelant que la prise chronique à des doses élevées de ces produits induit une dépendance psychique et physique forte. [8, 17]

2. Législation française sur le GBL

En France, le GHB est inscrit sur la liste des stupéfiants depuis 1999. Concernant le GBL, suite à l'augmentation significative de sa consommation à des fins récréatives et des comas suivi de réanimation chez plusieurs usagers, la vente et la cession au public de GBL a été interdite, par arrêté du 2 septembre 2011 [18]. « Le Ministère chargé de la Santé a décidé d'interdire (...) la vente et la cession au public du Gamma-Butyrolactone (GBL) et du 1,4 butanediol (1,4-BD), deux produits qui entrent notamment dans la synthèse du gamma-hydroxybutyrate, plus connu dans le grand public sous le nom de GHB ou de « drogue du viol », classé comme stupéfiant depuis 1999. » Cette interdiction touche aussi les produits manufacturés contenant une concentration, de GBL ou de 1,4-BD, supérieure à 10% et/ou d'un volume de plus de 100 ml. Les sanctions pénales prévues en cas de vente ou de cession au public du GBL et du 1,4-BD sont de 3 ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende.

Contrairement au GHB, le GBL est simplement inscrit sur la liste des produits surveillés et les industriels sont tenus de déclarer tout soupçon d'utilisation détournée. D'après la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA), il n'est pas envisageable d'inscrire le GBL sur la liste des stupéfiants ou sur celle des précurseurs chimiques contrôlés, du fait de son utilisation en très grandes quantités dans l'industrie.

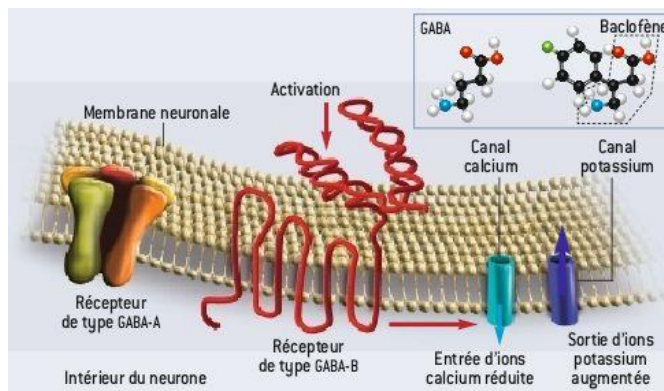
Il apparaît donc nécessaire de réfléchir à une communication ciblée vers les populations concernées à propos des risques encourus lors de la consommation de GBL ou de 1,4-BD. Ceci dans une optique de réduction des risques liés à l'ingestion de ces substances (soumission chimique, surdosage et dépendance) et notamment lors de mélanges avec de l'alcool ou d'autres drogues [19].

3. Intérêt du baclofène dans la prise en charge d'une addiction à la GBL ?

La prise en charge du sevrage de GHB/GBL est déjà largement décrite dans la littérature et comprend systématiquement de fortes posologies de benzodiazépines, notamment du diazépam, comme dans notre cas clinique [20]. La difficulté du sevrage semble surtout résider dans les posologies très élevées de benzodiazépines nécessaires pour prévenir les complications du sevrage et notamment le delirium.

Cette stratégie thérapeutique s'avère parfois même insuffisante et nécessite l'utilisation d'autres molécules comme le phénobarbital ou le baclofène.

En effet, l'action du GHB au niveau du système nerveux central est principalement médiée par le récepteur GABA-B [21, 22]. Or les benzodiazépines sont des agonistes du récepteur GABA-A ce qui peut expliquer pourquoi leur utilisation dans le sevrage en GHB est parfois insatisfaisante et nécessite un monitoring long [23]. Dans ce contexte, un agoniste du récepteur GABA-B, comme le baclofène, pourrait être un traitement plus spécifique et efficace du syndrome de sevrage.



Un case report de 2008 [24] rapporte l'efficacité du baclofène prescrit à 5 puis 10 mg 3 fois par jour, chez une femme de 61 ans admise pour sevrage de GHB. D'autre part, un essai clinique est en cours de réalisation par Kamal et al. sur l'intérêt du baclofène comme traitement substitutif ou de maintenance de l'abstinence chez des patients présentant une addiction au GHB ou à ses précurseurs [25]. Les résultats ne sont pas encore publiés mais on retrouve déjà dans la littérature un case report de la même équipe d'une patiente de 21 ans ayant fait un coma lors d'une consommation de GHB alors qu'elle était en cours de traitement par baclofène 40 mg par jour depuis 2 mois dans le cadre d'un essai clinique sur son utilisation comme traitement de maintien de l'abstinence dans l'addiction au GHB [26]. L'intoxication a été caractérisée par un coma d'installation rapide associé à une détresse respiratoire.

Au total, le baclofène semble avoir un intérêt en aigu et à de faibles posologies (30-40 mg par jour) dans la prise en charge d'un syndrome de sevrage au GHB afin d'en réduire la durée et les complications. Par contre, un traitement de maintenance au baclofène en prévention de la rechute présente un risque de coma grave en cas de consommation associée de GHB. D'autre part il convient d'être particulièrement attentif lors de la prescription de baclofène dans d'autres indications à la prise concomitante, même occasionnelle, de GHB ou de ses précurseurs en raison comme nous l'avons vu du risque de coma par cumulation des effets des 2 substances [26].

Conclusion

Nous rapportons ici, le cas d'un syndrome de sevrage grave chez un patient dépendant au GBL, ayant nécessité une prise en charge de plusieurs jours en unité de soins continus, malgré l'administration de fortes posologies de benzodiazépines.

La littérature suggère que dans ce cas, l'utilisation de faibles posologies de baclofène, un agoniste GABA-B, entre 30 et 40 mg par jour, pourrait réduire la durée et les complications du sevrage.

Nous avons découvert l'utilisation possible du baclofène dans cette indication qu'après avoir eu à traiter ce cas, en faisant des recherches dans la littérature.

Bibliographie

- [1] Bello P-Y, Toufik A, Gandilhon M, Giraudon I, Phénomènes émergents liés aux drogues en 2003 - Cinquième rapport national du dispositif TREND, OFDT, 2004
- [2] Direction générale de la Santé Paris, Communiqué de presse, Interdiction de l'offre et de la cession au public de la GBL et du 1,4-BD, 8 septembre 2011
- [3] Beck, F., S. Legleye, et al., Les drogues à 17 ans, évolution, contextes d'usage et prises de risque. *Tendances*, 2006 49: 6
- [4] Wood DM, Nicolaou M, Dargan PI, Epidemiology of recreational drug toxicity in a nightclub environment, *Subst Use Misuse*, 2009, 44, 11, 1495-502
- [5] Benchaar M, Le GBL : détournement d'un solvant industriel à visée psychodysléptique. Une enquête in situ, Thèse pour le doctorat en Médecine, Université Paris 7 Diderot, 2010
- [6] Liechti M, Kupferschmidt H. g-hydroxybutyrate (GHB) and g-butyrolactone (GBL): analysis of overdose cases reported to the Swiss Toxicological Information Centre. *Swiss Med Wkly*. 2004; 134: 534-537
- [7] Schneir AB, Ly BT, Clark RF. A case of withdrawal from the GHB precursors gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol. *J Emerg Med*. 2001; 21 (1):31-33
- [8] Dyer JE, Roth B, Hyma BA. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Ann Emerg Med*. 2001; 37: 147-53
- [9] Donovan JW. Gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone, and butanediol – abuse and effects. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38(2): 183
- [10] Zvosec DL, Smith SW, Ladmer D. Gamma Hydroxybutyrate Withdrawal Syndrome in the Emergency Department : Clinical Course and Autonomic Instability. *Ann Emerg Med* 2006; 48(4): 335
- [11] Dyer JE, Roth B, Hyma BA. GHB withdrawal syndrome: eight cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37(5): 650
- [12] Chin MY, Kreutzer RA. Acute Poisoning from gamma-Hydroxybutyrate in California. *West J Med* 1992; 156 : 380-384
- [13] Indrani S. Bhattacharya Fiona Watson Malcolm Bruce A Case of Gamma-Butyrolactone Associated with Severe Withdrawal Delirium and Acute Renal Failure *Eur Addict Res* 2011; 17:169–171
- [14] Ghio L, Cervetti A, Respino M, Belvederi Murri M, Amore M, Management and Treatment of Gamma Butyrolactone Withdrawal Syndrome: A Case Report and Review *Journal of Psychiatric Practice* Vol. 20, No. 4 July 2014
- [15] Wood DM, Brailsford AD, Dargana PI, Acute toxicity and withdrawal syndromes related to gamma-hydroxybutyrate (GHB) and its analogues gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD)1, *Drug Test Analysis* 2011, 3, 417–425
- [16] Zepf FD et al. A 16-Year-Old Boy with Severe gamma-Butyrolactone (GBL) withdrawal delirium, *Pharmacopsychiatry* 2009; 42: 202–203
- [17] Galloway GP, Frederick SL, Staggers F, Jr et al. Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug abuse that causes physical dependence. *Addiction* 1997; 92: 89-96.
- [18] JORF n°0208 du 8 septembre 2011, Arrêté du 2 septembre 2011 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants à la gamma-butyrolactone (GBL), au 1,4-butanediol (1,4 BD) et aux produits qui en contiennent
- [19] Wood DM, Warren-Gash C, Ashraf T et al., Medical and legal confusion surrounding gamma-hydroxybutyrate (GHB) and its precursors gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4BD), *QJM*, 2008, 101, 1, 23-9.
- [20] McDonough M, Kennedy N, Glasper A, Bearn J. Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug Alcohol Depend*. 2004; 75(1):3–9
- [21] Snead OC, III, Gibson KM. Gamma-hydroxybutyric acid. *N Engl J Med*. 2005; 352(26):2721–32.
- [22] Kaupmann K, Cryan JF, Wellendorph P, Mombereau C, Sansig G, Klebs K, Schmutz M, Froestl W, van der Putten H, Mosbacher J, et al. Specific gamma-hydroxybutyrate-binding sites but loss of pharmacological effects of gamma-hydroxybutyrate in GABA(B)(1)-deficient mice. *Eur J Neurosci*. 2003; 18(10):2722–30
- [23] Snead OC, III, Liu CC. GABAA receptor function in the gamma-hydroxybutyrate model of generalized absence seizures. *Neuropharmacology*. 1993; 32(4):401–9
- [24] LeTourneau JL, Hagg DS, Smith SM. Baclofen and gamma-hydroxybutyrate withdrawal. *Neurocrit Care*. 2008; 8:430–433
- [25] Rama M Kamal, Arnt Schellekens, Cornelis AJ De Jong, and Boukje AG Dijkstra. Baclofen as relapse prevention in the treatment of Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) dependence: an open label study *BMC Psychiatry*. 2015; 15: 91.
- [26] Kamal RM, Qurishi R, De Jong CA. Baclofen and γ -hydroxybutyrate (GHB), a dangerous combination. *J Addict Med*. 2015 Jan-Feb; 9(1):75-7

Sulfate de morphine en tant que MSO, 20 ans et toujours rien...

Dr Béatrice CHERRIH-PAVEC, Charleville-Mézières (08)

Pr Philippe JAURY, Paris (75)

Rien en effet sur le front des sulfates de morphine, comme une alternative possible aux traitements de substitution opiacée avec AMM ou pour élargir la palette des solutions, comme il est coutume de le dire depuis plusieurs Plans (gouvernementaux, Mildt puis Mildeca).

20 ans depuis la lettre Girard qui, dans un flou artistique le plus complet, donnait un cadre de prescription *a minima* pour les médecins généralistes souhaitant prescrire de la morphine à certains de leurs patients-usagers de drogue dépendants aux opiacés (1).



Il y a quelques mois, nous avons caressé l'espoir de pouvoir proposer à quelques-uns de nos patients un traitement à base de sulfate de morphine dans un cadre médico-légal un peu moins acrobatique. C'était à l'occasion de la mise en ligne d'un compte-rendu (2) d'une commission de l'ANSM qui concluait sur l'éventualité d'une RTU (*Recommandation Temporaire d'Utilisation*) pour les sulfates de morphine, en clair le Skenan®, qui a la faveur des usagers.

Depuis plus rien ! Au dernier congrès THS à Biarritz (*septembre 2015*), une parodie de débat sur les sulfates de morphine tournant autour du plaisir et de la réglementation mais rien sur **les quelques milliers d'usagers** qui aujourd'hui utilisent le Skenan®, et les médecins qui leur prescrivent.

Difficile de savoir qui sont ces usagers de « sken », leurs motivations et leurs attentes. Comme souvent, une seule et même catégorie ne pourrait les contenir (3).

Il y a bien sûr la partie visible de l'iceberg, celle dont tout le monde parle et qui, par facilité souvent, est considérée comme le miroir de ce qui se passe en France, nous voulons parler de la **Gare du Nord et de ses usagers**. Disons-le d'emblée, la Gare du Nord à Paris n'est pas la France et, ce qu'il s'y passe, notamment en matière de pratiques de Skenan®, ne saurait être le reflet de l'ensemble des utilisations de cet opioïde. En clair, élaborer une stratégie applicable de l'Alsace au pays basque à partir d'observations faites dans le 10^{ème} arrondissement de Paris ne saurait être pertinent.

Dans ce quartier autour de la Gare du Nord, lieu de deal parisien par excellence, une population composée souvent de migrants venus de l'Est (*mais pas seulement*), utilise principalement le Skenan®, souvent par voie injectable. D'ailleurs, des structures de RDR très appropriées (4) accompagnent comme elles le peuvent ces usagers. Cette population n'est pas spécifiquement cantonnée dans ce quartier parisien, elle irradie vers d'autres quartiers et nous la retrouvons dans toutes les grandes villes françaises, Nice, Bordeaux, Marseille et d'autres encore.

Mais cette population, très visible et bruyante, ne représente pas la totalité, ni même probablement la majorité des consommateurs de Skenan®. La majorité, silencieuse en l'occurrence, se trouve disséminée dans toute la France.

Des usagers en échec avec la buprénorphine, exclus ou non admis dans des CSAPA parfois encore sélectifs et 'haut seuil', et n'ayant donc pas accès à la méthadone, ou même encore ne tolérant pas les effets secondaires des médicaments de substitution opiacée avec AMM.

Ce sont donc les MG qui s'y collent, derniers recours pour des patients qui ont essayé le Skenan® et qui semble leur convenir. Ne soyons pas angélistes, tous leurs patients ne sont pas des usagers souhaitant bénéficier d'un traitement de substitution opiacée dans les règles de l'art.

Comme pour la buprénorphine ou la méthadone d'ailleurs, une partie des usagers-patients utilise cette morphine prescrite comme 'drogue' remplaçant avantageusement l'héroïne. Pureté industrielle du produit, préparation à l'injection assez facile avec un niveau de risques liés à l'injection plutôt limité, voie orale LP permettant de tenir une bonne partie de la journée... tous les avantages d'un « bon » médicament de substitution, mais sans l'AMM.

La stigmatisation des usagers sous Skenan® relève plus, semble-t-il, du statut hors AMM de sa prescription que de la validité scientifique de son utilisation. Certes en 2001, le rapport Montastruc concluait que le sulfate de morphine ne répondait pas aux critères d'un MSO digne de ce nom (5), mais sur des critères pharmacologiques idéalement choisis pour arriver à cette conclusion. Critères ne tenant compte en aucun cas de l'adhésion et de la demande des patients, pourtant reconnus comme fondements d'une bonne approche addictologique et prédictifs d'une bonne réponse au traitement.

Pourtant, des publications existent et établissent que la morphine, si elle n'est pas supérieure aux MSO avec AMM, peut être utile pour certains patients. Il n'y aurait pas eu de mise sur le marché de Subutex en 1995, si la non supériorité par rapport au traitement de référence, la méthadone en l'occurrence, était disqualifiante et en interdisait l'utilisation.

Soyons clairs, les publications comme la Cochrane Review ne font pas de la morphine à libération prolongée l'alpha et l'oméga des traitements de substitution (6).

Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence (Review)

Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L



Mais, nous devons raisonner en termes de réduction des risques et des dommages et non pas en termes d'efficacité comparée des traitements entre eux !

Les usagers sous sulfate de morphine, et en particulier de Skenan®, existent bel et bien. Ils se comptent par milliers. La prescription est hors AMM et souvent honteuse (*pour les patients comme pour leurs médecins*). Régulièrement, nous recevons au Flyer des messages de médecins généralistes harcelés par des médecins-conseil qui interprètent la lettre Girard à leur humeur du moment. Dans la quasi-totalité des cas, les structures spécialisées (*CSAPA et services hospitaliers*) ferment les yeux sur ces prescriptions, voire les condamnent violemment.

Alors que faire ? Prolonger le statu quo commencé il y a 20 ans ? Continuer la politique de l'autruche tout en stigmatisant médecins et patients concernés par les sulfates de morphine ? Laisser les patients-usagers et leurs médecins se débrouiller entre eux ?

Ou faire avancer le débat ? En proposant par exemple un cadre comme celui de la RTU, dans des conditions à définir, comme l'avaient fait à demi-mot les participants au Comité Technique des centres d'addictovigilance en 2013.

Une RTU, peut-être limitée dans un premier temps aux CSAPA et services hospitaliers pourrait y permettre d'y voir plus clair. On pourrait le faire, tout en levant en parallèle les contraintes autour de la prescription par les médecins généralistes.

Le médicament, Skenan® (*celui qui est demandé majoritairement par les usagers*), existe déjà. Utilisons celui-là plutôt qu'un autre qui n'aura pas la même faveur des usagers et ne répondra pas à leur demande actuelle.

Permettons sa prescription à des équipes spécialisées et volontaires qui, dans la cadre de la RTU, pourront évaluer la réalité du terrain, ainsi que les médecins généralistes, volontaires eux-aussi. Les questions qui nous intéressent étant entre autres :

- Est-ce que cette proposition fait entrer dans le soin et l'accompagnement des usagers qui n'y sont pas ?*
- Est-ce que leurs pratiques et usages sont moins à risque au cours d'un accompagnement que livrés à eux-mêmes dans des suivis a minima ?*
- Et, notamment, est-ce que des injecteurs de Skenan® peuvent progressivement devenir des utilisateurs du produit par voie orale, morphine dans un premier temps et, pourquoi pas, méthadone ou buprénorphine par la suite ?*
- Combien sont-ils, ces usagers de Skenan®, prêts à rentrer dans le système de soins (dès lors qu'on leur permettra) et quel est leur profil, quelles sont leurs attentes ?**

Tout cela nous paraît facile à mettre en œuvre. Il faut une volonté politique, celle de la Mildeca par exemple, et une adhésion des commissions et comités où sont prises les décisions.

En résumé, pourquoi ne pas inscrire cette mesure dans **une politique pragmatique de réduction des risques et des dommages** qui semble se dessiner.

Cette même politique qui entrevoit l'ouverture des salles de consommation, la mise à disposition de naloxone (kit nasal et pourquoi pas kit injectable), l'expérimentation de la buprénorphine injectable et l'élargissement de la primo-prescription de méthadone par les médecins généralistes ? Nous ne voyons aucune raison d'exclure de cette approche globale et plutôt sensée les usagers de Skenan® et leurs médecins. Ou continuerons-nous, pendant combien de temps encore, à jeter un voile pudique et réprobateur sur cette substitution opi acée d'un autre type ?

1. http://bdoc.ofdt.fr/index.php?lvl=notice_display&id=575&seule=1
2. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d706b7f29db598708180903c1e38f4a6.pdf
3. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxatu7.pdf>
4. http://www.pistes.fr/swaps/64_3.htm
5. http://www.pistes.fr/swaps/64_1.htm
6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23740540>

Cet article a fait l'objet d'un **E-dito en novembre 2015, adressé par mail à nos correspondants. Depuis**, il a fait l'objet de quelques corrections pour la publication dans ce Flyer.

Les auteurs, membres du comité de rédaction de la revue, n'ont aucun lien d'intérêt en relation avec cet article.

Naloxone, chronique d'un lancement annoncé

Dr Benjamin ROLLAND, Lille (59) et Mustapha BENSLIMANE, Paris (75)

2015 aura été l'année de l'annonce de la mise à disposition d'un kit nasal de naloxone, conçu et développé par la firme Indivior, multinationale née de la séparation des activités pharmaceutiques (*Subutex® et Suboxone® notamment*) et domestiques de Reckitt-Benckiser.



Depuis plus d'un an en effet, le prochain lancement de ce kit nasal occupe l'actualité en addictologie, et les dépêches APM et Medscape nous tiennent en haleine.

Dès la fin de l'été 2015, on nous a annoncé le projet d'une ATU permettant de mettre sur le marché le kit de naloxone conçu par Indivior et cela, avant même le dépôt d'une demande d'AMM pour ce dispositif. La mise à disposition dans le cadre de l'ATU était alors prévue pour janvier 2016.

Mi-octobre 2015, un arrêté est publié permettant de sortir la naloxone de la liste des substances vénéneuses et autorisant ainsi une large diffusion des kits de naloxone dans la population visée, y compris par le biais des Caarud, sans prescription médicale. Et ce, pour une dose de naloxone pouvant aller jusqu'à 3,6 mg.

Vers le **20 novembre 2015**, la FDA accorde une autorisation de mise sur le marché à Narcan®, une nouvelle présentation de naloxone sous la forme d'un kit nasal (un conditionnement de 2 kits, contenant chacun 4 mg de naloxone).



Le 27 novembre, nous apprenons que la présentation de naloxone développée par Indivior vient de voir son autorisation de mise sur le marché américain refusée par la FDA.

Voici ce que nos abonnés ont pu lire dans la newsletter qui leur est adressée le 28 novembre :

*Une autre information est tombée cette semaine concernant le **kit nasal de naloxone** et notamment le rejet de la demande d'AMM pour le médicament d'Indivior (celui dont on parle depuis plusieurs mois).*

Indivior a fait savoir en effet mardi que la Food and Drug Administration (FDA) avait rejeté la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) déposée aux Etats-Unis pour leur naloxone intranasale en spray dans le traitement d'urgence des overdoses aux opiacées.

Les données sur l'efficacité du produit ne seraient pas en ligne avec les attentes de la FDA, qui se base sur les résultats de la forme injectable, disponible sur le marché américain depuis plus de 40 ans.

L'agence américaine a octroyé la semaine dernière une première AMM à une naloxone en spray nasal, en l'occurrence à Narcan® (Adapt Pharma), dans le traitement des overdoses aux opiacées.

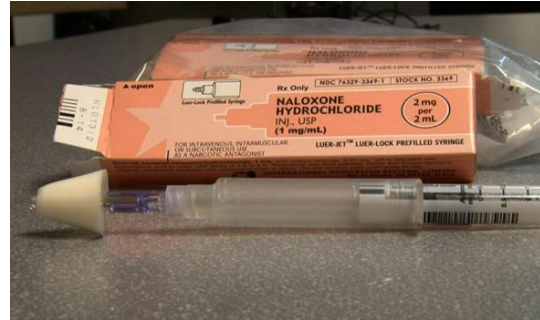
Les deux médicaments ne se présentent pas avec le même dosage de naloxone, et la FDA aurait estimé que la dose de naloxone d'un dispositif Indivior (0,9 mg) pourrait être insuffisante contrairement à celui d'Adapt qui a obtenu son AMM (4 mg).

La question désormais est la suivante : " *est-ce que l'ANSM va accorder une ATU comme il était prévu dès début 2016 pour un médicament rejeté par la FDA ?* "

L'arrêté de mi-octobre permettant l'exonération de la liste des substances vénéneuses du kit naloxone a été taillé sur mesure pour le dispositif d'Indivior (délivrance possible au public à une dose maximale de 3,6 mg, soit exactement le conditionnement de 4 kits de 0,9 mg du médicament d'Indivior) mais malheureusement il n'est pas applicable au dispositif d'Adapt (2 kits de 4 mg).

...

Notons aussi l'utilisation, notamment au Danemark, d'un kit nasal 'artisanal', composé d'une seringue de 2 mg de naloxone (dans 2 ml), équipée d'un embout permettant une pulvérisation du produit en intranasal. Mais ce dispositif n'a pas de 'label' d'une agence du médicament, aucune étude nécessaire à l'enregistrement n'ayant été réalisée. Il était question que Médecins du Monde diffuse de façon expérimentale ce dispositif en France (?).



Nous ajoutons par ailleurs que la piste de la naloxone par voie intramusculaire (Prenoxad®), que l'on peut considérer comme le gold-standard pour la prise en charge des overdoses opiacées, n'a pas été évoquée dans les discussions de 2015. C'est pourtant cette forme qui a fait jusqu'alors la preuve de son efficacité et elle est largement utilisée au Royaume-Uni, et en particulier en Ecosse.



A ce stade de la discussion, on ne peut que féliciter la firme Indivior d'avoir fait ce qu'il fallait pour porter auprès des Autorités de Santé un projet de kit nasal de naloxone, pouvant être mis sur le marché assez rapidement.

On peut aussi s'étonner que les firmes qui ont à disposition des médicaments autorisés depuis longtemps (Prenoxad®, Martindale) ou plus récemment (Narcan®, kit nasal, Adapt) n'aient pas jugé utile de solliciter une ATU et une demande d'AMM en France, alors qu'un boulevard leur est proposé.

Peut-être qu'elles estiment le 'marché' trop restreint pour leurs ambitions. Le marché français et ses 200 overdoses opiacées annuelles représente effectivement une 'niche' comparée aux 5 000 overdoses par opioïdes (*oxycodone principalement*) comptabilisées aux USA. Nous savons qu'il y a eu une possibilité d'une licence française pour Prenoxad®, via Ethypharm (*cela a été confirmé lors d'un Séminaire Naloxone le 7 octobre 2015 au cours d'un échange oral entre William Lowenstein et un représentant de la firme*) mais, à ce-jour, les discussions n'auraient pas abouti et semble-t-il, toujours aucune perspective de disposer du kit d'injection de naloxone, à côté du kit nasal (*à l'heure où nous rédigeons cet article*).

Pas étonnant donc que les Autorités de Santé aient accompagné le seul projet, celui soumis par Indivior, avec un kit nasal disponible rapidement, si la firme tient ses promesses.

A suivre avec attention !

Sensibilisation et prévention des addictions vers un public de lycéens Implication d'un CSAPA dans un projet initié par l'ARS Limousin *Pierre DELPRAT, Saint-Vaury (23)*

Qui sont les plus à même d'exprimer ce que ressentent les adolescents ? Si ce ne sont les adolescents eux-mêmes ?

C'est à partir de ce postulat que l'équipe du Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) s'est orientée vers la section « Arts Appliqués » du lycée Raymond Loewy (La Souterraine) pour mener à bien la réalisation du projet CULTURE ET ADDICTIONS.



Notre démarche fait suite à un appel à projet, lancé en 2013 par l'Agence Régionale de Santé (ARS) du Limousin intitulé « Culture et Addictions ». L'objectif affiché est de développer un projet culturel innovant, à destination des publics en situation de fragilité pour sensibiliser et prévenir les addictions.

Le contexte sanitaire régional et départemental identifie les adolescents et les jeunes adultes comme étant des publics en situation de vulnérabilité face aux consommations d'alcool et de cannabis. Un dispositif de prévention d'exposition itinérante d'affiches circulant dans les lycées a été choisi, accompagné d'un débat avec les professionnels de santé du CSAPA. Ces visuels réalisés seront utilisés en tant que médiation, comme autant de supports permettant des échanges autour des addictions.

Les étudiants de la section BTS Design Graphique ont porté ce projet en proposant leurs imaginaires et leurs représentations multiples en rapport aux addictions et à la consommation des toxiques : alcool, cannabis, drogues, médicaments...

Après plusieurs rencontres, nous avons pu échanger sur les facteurs qui conduisent à la consommation de ces produits ainsi que les mécanismes qui mènent à la dépendance.

L'approche médicale et psychologique, enrichie d'anecdotes et d'histoires de vie rencontrées par les professionnels de santé illustre et personnalise le quotidien des personnes souffrant d'addiction.

Ces rencontres ont été source d'enrichissement professionnel, mais aussi personnel pour l'ensemble des participants. Cette expérience novatrice et créative est un exemple de partenariat réussi. Parmi les 27 affiches réalisées par les étudiants BTS Design Graphique du lycée Raymond Loewy, 10 ont été sélectionnées pour être exposées sous la forme de roll-up ou kakémono (les affiches s'enroulent sur un tambour situé à la base).



Monsieur Vincent PERROTTET, designer Graphique de renommée nationale a accompagné les étudiants de la section arts appliqués dans la création de ces visuels (Ici, au centre de la photo lors du workshop)

Ces supports constituent le corps de l'exposition qui sera proposée aux lycées du département de La Creuse lors d'expositions itinérantes. Ces affiches iront à la rencontre des adolescents, dans des lieux qui leur sont familiers, au centre de leur quotidien. L'objectif est de susciter des questionnements, d'ouvrir le dialogue lors d'une rencontre avec les infirmiers du CSAPA qui aura lieu quelques semaines plus tard, à la suite de l'exposition.



Les affiches sont accompagnées de livrets à destination du public de l'exposition.

- Le rouge intitulé « paroles aux jeunes » (en format 21/17), rassemble les 30 affiches réalisées dans le cadre du projet ; au dos de chacune, l'étudiant explique, avec ses mots, ce qu'il a voulu exprimer dans sa création, sa perception des drogues et des addictions ;
- Le livret jaune titré « Paroles aux soignants » a été réalisé par l'équipe soignante du CSAPA. Il explique, en quelques phrases, de manière très simple, les différentes drogues existantes (alcool, tabac, cannabis...), les effets recherchés par les consommateurs et les risques liés à la consommation de ces produits.

Remerciements à Mme BOUHIER Marielle, BIENVENU Marie Pierre, TURPINAT Vincent, infirmiers au CSAPA CreuséAdd , qui ont été partie prenante dans ce projet.

Contact : Pierre Delprat, cadre paramédical. Filière addictologie. Unité d'hospitalisation de 16 lits, CSAPA, ELSA, UCSA, 3 places d'appartement de coordination thérapeutique) Centre hospitalier « La Valette » 23320 Saint-Vaury

Le baclofène dans l'alcool-dépendance, 11 ans après

Olivier Ameisen a publié en mars 2005 l'histoire de la guérison de sa dépendance à l'alcool avec de hautes doses de baclofène [1]. Depuis, tout le monde sait, et les démonstrations ne cessent de se multiplier, que le baclofène supprime le craving pour l'alcool. Les médecins ont ainsi à leur disposition un médicament qui supprime l'envie de boire, et c'est là que l'histoire devient extraordinaire : ils ne l'utilisent pas, ou ils l'utilisent mal (à doses insuffisantes), et beaucoup tiennent d'in vraisemblables discours anti baclofène. L'alcoolisme est une maladie mortelle, qui détruit des vies et des familles, et cette non-utilisation, ou mauvaise utilisation, du baclofène par les médecins est une énigme. Elle soulève aussi une véritable question éthique.

Dès le départ, l'utilisation du baclofène est apparue bizarrement problématique. Quand il publie son article en 2005, Olivier Ameisen sait qu'il a fait une découverte majeure, il pense donc que les médecins vont le prescrire, que des essais thérapeutiques vont être entrepris, mais rien ne se passe. Il va voir les universitaires, il en connaît de prestigieux, les universitaires le félicitent, l'encouragent chaleureusement, et puis lui tournent le dos. Les universitaires sont tous sourds. « Un silence assourdissant » écrit Ameisen dans son livre [2]. Qu'est ce qui ne tourne pas rond avec le baclofène ? Qu'est-ce qui s'active derrière le silence assourdissant ?

Les associations de médecins et de patients sont ensuite entrées en scène. Elles comprennent très vite que tout est fait pour étouffer le baclofène et adoptent une stratégie simple : faire du bruit, un maximum de bruit, parler très haut et fort du baclofène, en parler partout, dans les médias, sur les forums, dans des conférences, interpeller l'Agence du Médicament et les Ministères, que personne n'ignore le mot baclofène, que tous les alcoolo-dépendants de France entendent ce mot, et réclament ce traitement. Et c'est ce qui s'est passé. Rapidement, les demandes de traitement se sont multipliées, les patients se sont procurés du baclofène par tous les moyens, et les témoignages ont commencé à affluer sur les forums. Quand, aussi rapidement, des milliers de personnes témoignent de leur guérison, il est difficile de crier à l'imposture. Ces milliers de témoignages constituent ce que le journaliste Jean-Yves Nau a appelé une « phase IV sauvage ». Une preuve 2.0 qui aurait peut-être dû envoyer aux oubliettes les pénibles et incertaines études de phase III. Cela a permis d'obtenir une recommandation d'utilisation par l'ANSM, la RTU, qui est une reconnaissance très importante du baclofène par nos autorités sanitaires, une reconnaissance aussi qu'il peut être nécessaire d'utiliser de fortes doses (autorisation jusqu'à 300mg/j). Trop peu de médecins prescrivent du baclofène, et il est étonnant que ce soient justement ceux qui devraient être les premiers à le prescrire, les alcoologues, qui sont les plus réticents à le faire, trop souvent convaincus que le baclofène est inefficace et dangereux. On ne leur a pas dit la vérité, ils n'ont pas eu la curiosité de la chercher, on les a découragés de prescrire.

L'important est toujours l'alliance thérapeutique, telle que le patient et le médecin prescripteur ne se découragent pas. Le baclofène finit pratiquement toujours par exercer un effet supprimeur sur le craving. Mais il faut de la patience.

Dr Renaud de Beaurepaire – psychiatre, neurobiologiste, chef de service à l'hôpital Paul Guiraud, Villejuif

Obtenir le traitement et guérir ...

Les malades ne font pas d'essais en double aveugle, d'ailleurs l'immense majorité d'entre eux ne s'intéresse ni aux résultats des deux essais en cours, ni à la RTU. Ce qui les préoccupe est de sortir du piège de l'alcool. Les cures, ils n'y croient pas et puis l'abstinence, quelle drôle d'idée, comment tenir quand le besoin d'alcool est si puissant ? Ils veulent se soigner et demandent du baclofène. Ils savent bien que ce médicament est le seul qui pourra leur rendre la liberté ...

La première chose, et pas la moindre, est toujours en 2016 d'arriver à convaincre un médecin de prescrire ce médicament. C'est peut-être même encore plus difficile qu'avant, depuis l'offensive de Lundbeck avec son Selincro®, si facile à prescrire, et sa fabuleuse campagne Marketing. Parfois le médecin traitant, le psychiatre ou un service hospitalier accepte. Mais bien souvent les malades n'y ont pas accès, ils ont pourtant déjà beaucoup soufferts et sont tout à fait aptes à bénéficier de la RTU :

« Voilà plus de 3 ans que je galère, que j'enchaîne les rendez-vous avec des addictologues, des psychologues et psychiatres, les cures de désintoxications et les séjours en hôpital psychiatrique. J'ai

perdu la confiance et le soutien de la plupart de mes proches. Je suis en arrêt de travail depuis le mois de janvier. J'étais infirmière et j'ai perdu mon poste... L'envie a été plus forte que tout, je m'en veux terriblement. J'ai encore déçu mon mari qui commence vraiment à être épuisé par tous mes mensonges. J'ai beaucoup pleuré, je suis au bout du rouleau. J'ai besoin d'aide, je veux m'en sortir... »

Dans ce cas, les malades se tournent vers leurs pharmaciens qui souvent acceptent de leur donner le nom d'un médecin, ou vers notre association, à la recherche de l'adresse d'un médecin plus ouvert. Selon les régions, la distance à parcourir, pour pouvoir se soigner correctement, varie de 10 à 200 kms. Sylvie a donc fait plus d'une heure de route, accompagnée par son mari, afin de rencontrer son prescripteur. Un bien sympathique généraliste qui les a rassurés, aidés et soutenus durant le traitement. Deux mois plus tard, surprise de sa réaction, elle choisit un jus de pamplemousse à l'apéro. « Je n'ai plus envie de boire. Cette idée qui me hantait tout le temps a disparu ». Son mari, lui est furieux « On galère depuis quatre ans et il aura fallu de seulement deux mois pour la guérir. Je suis très en colère contre son addictologue ! »

D'autres rusent, augmentent [la posologie] sans rien dire à leur médecin puis arrivent à le convaincre:

« Elle n'en croyait pas ses yeux, devant mon enthousiasme, ma courbe, elle a noté soigneusement ce que je lui ai raconté, elle posait questions sur questions, les bonnes questions en plus... Elle avait un sourire jusqu'aux oreilles, ma petite psy... Finalement pragmatique, oui, vraiment, et là j'ai vu que c'était gagné. C'est elle qui me suivra jusqu'au bout, c'est évident. Bien sûr, je suis un cas particulier, j'ai la chance d'avoir répondu rapidement au traitement, d'être bientôt à mon seuil. Vous me direz qu'elle ne prend pas de risque avec moi, que pour son premier patient baclo, elle joue sur du velours. C'est vrai. Et quelque chose d'essentiel pour moi, c'est que la petite graine soit plantée chez cette psy, pour qu'elle se mette à le prescrire elle aussi. Avec moi, c'est facile. C'est bien qu'elle se fasse la main de cette façon. Je n'ai pas fini de la "former", mais je lui dirai tout progressivement, les dosages indispensables pour espérer guérir, les effets indésirables, tout, je vous dis. Et je vais lui prêter le bouquin de Renaud de Beaurepaire, qu'elle lira avec intérêt. Parce que soudain, elle s'est approprié le baclofène, ça l'intéresse en tant que médecin. Une belle consultation, quoi... »

L'ordonnance en poche, Ils avancent à leur rythme dans le traitement. Ils viennent sur notre forum, se réjouissent à l'annonce d'une guérison, redoutent les effets indésirables dont on leur a tant parlé, racontent leur parcours au jour le jour, se soutiennent les uns les autres ou échangent sur leurs vécus posologiques. Bien souvent, les médecins qui les suivent manquent d'expérience sur ce traitement déroutant et ne connaissent pas l'importance des heures de prise. Les malades, eux le savent, c'est logique, ils ont expérimenté, lu des milliers d'histoires et en ont tiré des conclusions subtiles. Ils savent comment placer les prises pour que l'efficacité du baclofène soit maximale et ses effets indésirables moins prégnants.



« En fait, il a très peu d'expérience, deux personnes et jamais plus de 90mg/j. Il veut bien aller plus haut avec moi en espérant ne pas devoir monter à 300mg/j. J'en connais bien plus que lui sur le traitement, enfin vous en connaissez bien plus... Il m'a prescrit d'augmenter tous les trois jours comme je lui ai dit que ça se faisait. On est parti sur le principe de se voir tous les 15 jours. D'ailleurs je passe à 70 mg/j demain, craving à 18 h. Comment je répartis ? Vous avez compris, je compte sur vous !!! »

Puis, ils guérissent et laissent exploser leur joie :

« Oui c'est arrivé ! Je suis stable à 220 mg/jour sans plus aucune envie, tout s'est arrêté tout d'un coup. La plus belle preuve de cela vient de personnes que je n'avais pas vues depuis plusieurs mois et qui me disent : "On dirait que tu es libéré". Je parle beaucoup, je ris, j'échange des avis sans énervement, je souris tout le temps... Les gens ont le sourire autour de moi, je revis, je suis heureux, enfin...

Je m'ouvre aux autres et à la vie. J'ai passé 48 ans de mon existence à cacher ma vraie personnalité, à faire du mal autour de moi et maintenant, je découvre la vie. J'ai l'impression que l'on m'a donné une seconde vie que je mors à pleine dent. J'ai été "aveugle" durant si longtemps, traversant un tunnel sans lumière. Désormais je vis au grand jour, profitant de la moindre seconde et m'émerveillant devant l'éclosion d'une fleur, ou le bruit des gouttes de pluie sur les vitres »

On peut bien dire aux malades : il faut des essais sérieux, en double aveugle, pour quantifier le bénéfice/risque, ils s'en moquent. Ils n'ont que peu de doute quant à l'efficacité de ce traitement et sont prêts à supporter ses effets indésirables, parce qu'ils n'ont rien à perdre et savent que les inconvénients de ce traitement sont temporaires.

Pour notre part, nous attendons les résultats de ces essais. Ils sont malgré tout importants pour avancer et obtenir une autorisation de mise sur le marché. Au début, nous étions persuadés qu'ils seraient plus que convaincants. Puis, nous nous sommes rendu compte qu'il n'en serait sans doute pas ainsi. Que l'effet placebo serait très important sur un traitement connu dont on attend beaucoup. Et que les deux essais comportent des biais qui fausseront les résultats.

Concernant Bacloville, pour des raisons éthiques, les patients pouvaient interrompre l'essai pour avoir du baclofène en cas de doutes concernant la molécule administrée. Il y aura donc probablement énormément de perdus de vue autant pour le placebo que pour le baclofène. Par expérience, nous savons que l'action du baclofène n'est pas toujours progressive, parfois rien ne se passe durant une très longue période, puis le craving disparaît brusquement à la faveur d'une augmentation. Nous savons également que plusieurs n'ont pas ou très peu d'effets indésirables, d'après notre dernière enquête, cela concerne 28% des personnes prenant une dose inférieure à 150mg/j. Les données restantes seront-elles suffisantes ? Quant à Alpadir, à lire ce qui suit, on ne se pose plus aucune question sur la neutralité vis-à-vis du baclofène de certains médecins qui l'ont conduit :

« Je suis un peu désespéré. Ça fait trois mois que je suis à 180mg. Avec une consommation moyenne de 38 verres par semaine. À chaque consultation, c'est le même cirque : "le baclofène est dangereux, on n'a pas assez de recul, je n'ai pas le droit d'augmenter les doses, le Selincro est beaucoup plus efficace". J'ai dû m'énerver et sortir les textes de la RTU pour avoir enfin droit au fameux avis collégial permettant de dépasser les 180mg. Il a eu lieu cet après-midi. Je viens d'apprendre que ma consommation est trop élevée et que je dois la réduire pour qu'on puisse augmenter les doses. Prochain rendez-vous dans trois semaines, ils décideront si je mérite ou non qu'on augmente. Cette fameuse consommation est de 28 verres par semaine selon celle qui me suit, et 35 verres selon l'autre médecin. Les deux se réclament pourtant experts en baclofène et "référents sur les études" ! Trois mois perdus, parce miss D. a tout fait pour me dégoûter du baclofène. Elle a surtout réussi à me dégoûter des médecins hospitaliers. J'avais pourtant énormément progressé. Là, j'ai envie de me foutre des baffes, d'en foutre encore plus à ces pseudo-médecins, et de me payer une énorme cuite pour oublier. »

Paradoxalement, ce qui peut sauver le baclofène dans cet essai est le fait d'avoir tenu à enfermer les malades dans l'abstinence. La dernière de nos enquêtes a en effet révélé quelque chose qui nous a surpris. La dose efficace est en moyenne bien moindre (126 mg/j) pour ceux qui ne boivent pas durant le traitement que pour les autres (200mg/j). Espérons que ceci arrive à compenser les stratégies que n'auront pas manqué de mettre en place certains addictologues pour faire échouer cet essai...



Se battre encore !

Au final, nous nous demandons ce que vont apporter les résultats des essais aux malades. Nous doutons qu'ils permettent enfin à ce traitement d'être reconnu à sa juste valeur. Nous espérons qu'ils inciteront les généralistes à prescrire davantage, puisque les spécialistes ne veulent pas le faire correctement.

Olivier Ameisen a décrit l'indifférence en 2004, publié son livre en 2008. Des milliers de malades témoignent de leurs guérisons depuis. Mais d'autres galèrent toujours et ne sont pas pris en charge correctement. Corinne fait partie de ceux qui ont dû se battre bec et ongles pour ne pas mourir en arrachant une ordonnance à des médecins frileux. Deux ans plus tard elle va beaucoup mieux, redresse enfin la tête en culpabilisant toujours pour les quelques verres qu'elle boit encore. Son médecin ne lui accorde que 100mg/j de baclofène au prétexte qu'elle a fait des malaises, sans vraiment savoir à quoi ils étaient dus, mais ne rechigne pas à lui prescrire le Xanax dont elle est accro. Elle lui explique qu'elle boit encore parce qu'elle n'en a pas fini avec son passé. Nous répondons à Corinne qu'il faut qu'elle change de médecin et augmente le baclofène puisqu'elle a encore des craving...

Quand nous lui disons qu'elle peut être fière du chemin parcouru, elle répond ceci : *« Oui maintenant je m'en rends compte, Christine m'a avoué il y a peu qu'elle pensait que j'allais y passer!! J'sais si c'est du courage, peut-être l'instinct de survie ... »*

L'association Baclofène

L'association Baclofène a été créée en mai 2011 par des patients décidés à prendre leur destin en main. Son objet est de faire connaître et reconnaître l'efficacité et l'innocuité du baclofène dans le traitement des addictions. Reposant sur une activité digitale, elle propose deux sites Internet. L'un froid [4], est un recueil informatif exhaustif sur l'actualité de ce traitement : publications médicales et médias françaises et internationales, des sociétés savantes, autorités sanitaires, et enfin actualités éditoriales.

A ce sujet, rares sont les traitements faisant l'objet d'une telle effervescence éditoriale de la part de malades soignés. Quatre livres ont été publiés en 2014 et 2015 [5-6-7], dont celui de l'association Baclofène [8]. Ce dernier ouvrage s'appuie sur de nombreux témoignages et offre de précieux conseils ainsi que toutes les informations nécessaires sur ce médicament.

Le second site [9] est un espace de discussion (forum) sur l'emploi du baclofène dans le traitement de l'alcoolisme et d'autres addictions. Un lieu d'entraide, de solidarité, en relais d'une médecine de qualité et de proximité où les malades peuvent si besoin, avoir accès à l'un des 1300 prescripteurs en France avec lesquels l'association travaille solidairement. Ce forum comporte plus de 9500 membres et reçoit chaque jour 3000 visites. 450 000 messages traitent 6 500 sujets liés aux addictions.

Cette plateforme disposant des mails des personnes inscrites, ouvre la possibilité de mener régulièrement des enquêtes et sondages dont les retours sont statistiquement fiables et publiables. Ces études montrent par exemple que le temps moyen pour atteindre l'indifférence est de 63 jours avec une posologie moyenne de 182 mg/j mais tous deux avec de très fortes amplitudes. Elles indiquent aussi que 80% des patients ressentent des effets secondaires, sans réelle corrélation avec la posologie mais que 90% d'entre eux poursuivent leur activité professionnelle durant le traitement. Concernant les seuils de la RTU, qui ne sont étayés par aucune observation ni littérature médicale, elles montrent que pour arriver à la dose efficace, 69% doivent dépasser 120 mg /j, 41% 180 mg /j et 10% 300 mg /j [10].

Par ailleurs, l'association Baclofène a reçu mandat de l'ANSM pour la réalisation et la publication d'un guide et d'une vidéo intitulés « Information des patients soignés par le baclofène dans l'alcoolodépendance – Guide des bonnes pratiques relatives à la prévention et à la gestion des effets indésirables ». Associant l'analyse d'une large enquête et les interviews de patients et médecins primo-prescripteurs, ces travaux forment un dispositif d'appui fondamental aux succès thérapeutiques. Tous ces livrables sont ou seront accessibles en open data sur les sites Internet de l'association.

Enfin, l'association intervient dans les formations médicales DPC « La maladie alcoolique et baclofène » qu'organise régulièrement en France l'association RESAB [11].

L'association Baclofène confirme ainsi la valeur ajoutée indispensable du « Patient Expert » dans la découverte médicale du Pr Olivier Ameisen. Paroles de patients et de médecins sont mutuellement profitables et forment l'un des trois piliers du paradigme de l'Evidence-Based Medicine. Ces niveaux de preuve sont les bénéfices d'une médecine éthique 2.0. qu'il faut maintenant reconnaître.

Samuel Blaise – Président de l'association Olivier Ameisen.

Liens d'intérêt : les auteurs n'ont aucun lien d'intérêt à déclarer dans le cadre de cet article.

Références

- [1] Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol* 2005;40:147-5.
- [2] Ameisen O. « Le dernier verre ». Denoël, Paris, 2008.
- [3] de Beaurepaire R, Servan-Schreiber C. « Vérités et mensonges sur le baclofène » - Albin-Michel, 2013
- [4] <http://www.baclofene.org/>
- [5] Christophe Billoret « Il y a toujours un après » - Les arènes, 2014
- [7] Agnès Renaud « Enfin libre grâce au Baclofène ! » - Bussièrès, 2015
- [7] Claude Goffart « Se libérer d'une addiction sans drogue » - L'Harmattan, 2015
- [8] Association Baclofène « Baclofène, la fin de notre addiction » - Josette Lyon, 2015
- [9] <http://www.baclofene.com/>
- [10] Références posologiques issues de deux études de l'association Baclofène – août 2013 & septembre 2015
- [11] <http://resab.fr/>

Echec de la prégabaline dans la douleur neuropathique périphérique post-traumatique

La firme Pfizer a annoncé que **la prégabaline (Lyrica*, Pfizer) n'avait pas atteint le critère principal d'évaluation dans un essai de phase III mené chez des adultes souffrant d'une douleur neuropathique périphérique chronique post-traumatique**, a-t-on appris par une dépêche APM fin novembre 2015. Cette étude menée en double aveugle contre placebo sur 15 semaines avait pour objectif d'évaluer l'effet de la prégabaline sur la réduction moyenne de la douleur à partir des scores douloureux notés quotidiennement par les patients. Le profil de sécurité de la prégabaline observé dans cet essai correspondait à ce qui est déjà connu avec ce médicament.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient des vertiges, une somnolence, des nausées et une fatigue. L'étude portait sur 544 patients avec une lésion d'un nerf périphérique consécutive à un traumatisme, comme un accident de la route, une chute, une blessure sportive, ou à une intervention chirurgicale.

La prégabaline est homologuée notamment dans la douleur, en Europe dans une indication large du traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte alors qu'aux Etats-Unis, ses indications précises sont la douleur neuropathique associée à une neuropathie périphérique diabétique, une névralgie post-zostérienne et une douleur neuropathique associée à une lésion de la moelle épinière.

La capsaïcine non inférieure à la prégabaline dans les douleurs neuropathiques périphériques

La capsaïcine à 8% en patch (Qutenza*, Astellas) s'est montrée non inférieure à la prégabaline orale (Lyrica*, Pfizer) pour soulager des patients atteints de douleurs neuropathiques périphériques dans un essai clinique en ouvert financé par la firme Astellas, à paraître dans European Journal of Pain (EJP). Il s'agit de la première étude comparative directe entre la capsaïcine et la prégabaline, traitement de référence actuel chez les patients avec une douleur neuropathique périphérique, indique Astellas Pharma Europe, jeudi dans un communiqué. Le laboratoire rappelle avoir obtenu en septembre une extension d'indication dans l'Union européenne pour son antalgique dans le traitement, en association ou en monothérapie, de la douleur neuropathique périphérique des patients adultes diabétiques.

Dans cette étude multicentrique (ELEVATE), 559 adultes avec des douleurs neuropathiques périphériques non diabétiques modérées à sévères ont été randomisés sur huit semaines, en ouvert, entre la capsaïcine et la prégabaline à la dose optimale (182,7 mg en moyenne entre la semaine 2 et la semaine 4, avec 85,2% des patients atteignant la dose optimale, puis 344,4 mg lors de la semaine 8, avec une dose optimale pour 90,2%). Le critère principal d'évaluation, la non-infériorité de la capsaïcine par rapport à la prégabaline, était atteint avec 55,7% des patients traités par capsaïcine obtenant une baisse moyenne d'au moins 30% de leur score douloureux sur l'échelle numérique

NPRS à l'issue de l'étude et 54,5% de ceux traités par prégabaline. Les patients traités par capsaïcine étaient numériquement plus nombreux à obtenir un effet thérapeutique optimal à la fin de l'étude par rapport à ceux sous prégabaline (52,1% vs 44,8%). Le délai médian de soulagement de la douleur était significativement plus court avec la capsaïcine que la prégabaline, de 7,58 jours contre 36 (voir EJP, édition en ligne du 19 novembre).

Douleur chez l'enfant: aux urgences, l'usage restreint de la codéine respecté mais une prise en charge à améliorer

La restriction d'utilisation de la codéine chez l'enfant de moins de 12 ans est bien connue et respectée par les médecins des urgences pédiatriques mais la prise en charge de la douleur dans cette population ne semble pas optimale, selon une enquête présentée au congrès de la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD), en novembre 2015 à Nantes. La codéine est utilisée en pédiatrie pour les douleurs modérées à sévères. Elle est métabolisée en morphine par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) et l'activité de cet enzyme peut varier en fonction du patrimoine génétique des individus, avec une transformation plus rapide chez certains, rappellent Natacha Dillies et Justine Avez-Couturier du CHU de Lille dans leur poster. En 2012, une revue de la littérature a pointé 13 cas d'effets indésirables dont 10 décès associés à des doses appropriées de codéine, chez des enfants de 21 mois à 9 ans qui étaient des "métaboliseurs rapides".

En avril 2013, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) appelait les prescripteurs à ne plus utiliser cet antalgique chez l'enfant de moins de 12 ans et en post-amygdalectomie et à y recourir en seconde intention chez les plus de 12 ans. Dans cette étude, les chercheurs ont voulu évaluer les pratiques de prescription des antalgiques aux urgences pédiatriques dans les centres hospitaliers français depuis l'alerte de l'ANSM.

Un questionnaire informatisé a été envoyé par e-mail, à trois reprises entre le 2 février et le 15 mars, aux médecins travaillant dans les 169 urgences pédiatriques françaises via l'annuaire du groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques de la Société de réanimation de langue française (SRLF). Sur les 276 médecins répondants, 98% connaissaient le communiqué de l'ANSM. Ils étaient 48% à prescrire de la codéine, une à trois fois par semaine, avant l'alerte. Après, les médecins ont arrêté de prescrire de la codéine chez les enfants de moins de 12 ans dans 56% des cas et pour tous les enfants dans 26% des cas. Les médecins étaient mis en difficulté régulièrement dans 62% des cas, essentiellement pour les douleurs de la gingivostomatite. Les prescriptions de recours étaient essentiellement le paracétamol, le tramadol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). La morphine per os était prescrite "parfois" par 53%. Elle n'était jamais prescrite pour le retour à domicile par 54% des médecins. Les trois quarts des médecins interrogés souhaitaient pouvoir réutiliser de la codéine.

Cette enquête montre que les consignes de l'ANSM de restreindre l'usage de la codéine chez l'enfant sont "majoritairement" connues et respectées par les médecins des urgences pédiatriques. Il apparaît également que "la prise en charge de la douleur chez l'enfant sans l'utilisation de la codéine ne paraît pas optimale".

Les auteurs notent par ailleurs que la métabolisation de certains médicaments de recours, comme le tramadol, peut dépendre d'un polymorphisme génétique, ce qui risque de poser la même problématique que la codéine. **"L'utilisation des AINS et de la morphine orale est à développer dans certaines indications en s'appuyant sur de nouvelles recommandations de prise en charge de la douleur de l'enfant"**, ajoutent-elles.

Des recommandations attendues en 2016

La SFETD a travaillé avec la Haute autorité de santé (HAS), à la demande de la direction générale de santé (DGS), sur des recommandations sur la prise en charge de la douleur persistante chez l'enfant, dans un contexte de restriction d'utilisation de la codéine, rappelle l'APM dans son communiqué de novembre 2015. Le groupe de relecture de la société savante s'est réuni lors du congrès et après validation par la HAS, **le texte des recommandations devrait être diffusé au cours du premier semestre 2016**, a indiqué mardi à l'APM le président de la SFETD, Didier Bouhassira. Parmi les situations les plus problématiques de douleurs aiguës depuis le retrait de la codéine figurent le post-opératoire en hôpital de jour notamment l'amygdalectomie, la cure de hernie inguinale, l'orchidopexie, les chirurgies urologiques et la chirurgie dentaire, les urgences, notamment la traumatologie, les tableaux d'abdomen chirurgical aigu et les brûlures, les douleurs ORL (otites moyenne et externe, sinusites aiguës) et les gingivostomatites, indiquent les membres du groupe de relecture dans leur poster. Les situations problématiques de douleurs chroniques ou récurrentes concernent les douleurs chroniques cancéreuses et non cancéreuses, les crises vaso-occlusives drépanocytaires. Selon l'analyse de la littérature, peu de publications portent sur l'efficacité antalgique de la codéine chez l'enfant.

Il existe d'autres solutions à la codéine dans les différentes situations de douleur aiguë, qui reposent principalement sur **les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2012 sur la prise en charge antalgique chez l'enfant en deux paliers, le paracétamol et l'ibuprofène de palier 1 et la morphine de palier 3**. La codéine a en revanche peu ou pas de place dans le traitement de la douleur chronique, ajoutent les auteurs.

Un quart des Français souffre de douleurs chroniques

La prévalence des douleurs chroniques en France est estimée à 24%, selon une analyse des données de l'assurance maladie 2012-2013 présentée au congrès de la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD), qui s'est tenu à Nantes à la mi-novembre 2015. Les dernières données épidémiologiques françaises sur la prévalence de la douleur chronique ont été publiées en 2008, indiquent Chouki Chenaf de l'URM Inserm 1107 au CHU de Clermont-Ferrand et ses collègues dans le résumé de leur poster. Ils ont souhaité

actualiser ces chiffres à partir des données du Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM). Les chercheurs précisent avoir utilisé l'approche de capture-recapture, une des principales méthodes utilisées en épidémiologie pour estimer la prévalence d'une condition pathologique, à partir du croisement de plusieurs sources d'information issues d'une même population. A partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), les patients présentant une douleur chronique ont été identifiés en croisant trois sources de données :

- les remboursements des traitements antalgiques identifiés par leurs codes ATC, la douleur chronique étant définie par une durée de traitement d'au moins six mois, sans diagnostic d'épilepsie ou de troubles psychiatriques;
- le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), en identifiant les patients souffrant de douleur chronique;
- les affections de longue durée (ALD).

En 2012-13, 63.475 patients distincts ont été identifiés, avec près de deux tiers de femmes (63%) et un âge médian de 69 ans. Les patients atteints de diabète ou d'une pathologie cancéreuse représentaient à eux seuls respectivement 14% et 15% des cas.

Seulement 41% des patients ont bénéficié d'un traitement médicamenteux sur cette période de deux ans. Ils ont eu au moins une prescription d'opioïdes faibles (73%), d'opioïdes forts (17%), d'antidépresseurs (17% de tricycliques, 48% d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et 18% d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), d'antiépileptiques (35%) et d'AINS (55%), démontrant une polythérapie (associations ou prises successives). **Après modélisation selon la méthode de capture-recapture, la prévalence estimée en France de la douleur chronique était de 24%**, ce qui est relativement conforme aux estimations retrouvées dans la littérature (entre 12% et 30%), souvent dérivées d'études de terrain.

Les structures douleur, une organisation étendue et compétente mais menacée financièrement

L'offre de soins pour la douleur chronique en France est large grâce au maillage territorial des structures douleur, avec des équipes compétentes, mais se trouve menacée en raison notamment d'une "dégradation" de leurs financements, selon un état des lieux de la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) présenté dans un livre blanc, jeudi lors de son congrès annuel à la mi-novembre 2015. Dans ce livre blanc d'une soixantaine de pages, la SFETD formule des propositions pour travailler en lien avec la direction générale de l'offre de soins (DGOS) et les agences régionales de santé (ARS) afin de continuer à améliorer la prise en charge de la douleur chronique.

Cet état des lieux a été réalisé à partir de deux enquêtes, un "forum douleur" sur l'activité en 2014 à partir de 134 réponses (53% des structures interrogées), envoyées par 71 consultations identifiées par les ARS, huit qui ne l'étaient pas et 55 centres identifiés par les ARS, et sur les difficultés actuelles et à venir dans les deux à cinq ans, à partir de 77 réponses recueillies en 2015. A mai dernier, il existait 245 structures douleur (39% des centres et 61% des consultations). Ces structures sont bien réparties sur l'ensemble du territoire mais leur nombre est hétérogène selon les régions, les moins dotées étant la Corse

(une structure), le Limousin (deux) et Champagne-Ardenne (quatre). Selon les données des ARS, 1,6% des structures identifiées en 2013 déclaraient moins de 499 consultations médicales externes, 34,6% en déclaraient entre 500 et 999 et 63,8% plus de 1.000. Les règles de financement dépendent du niveau d'activité et, en dessous de 500 consultations par an, aucun financement n'est proposé et la structure ne peut pas être identifiée par son ARS, rappelle la SFETD.

Les structures recevant des financements MIG (mission d'intérêt général) ayant répondu au "forum douleur" estiment la file active en consultation externe à en moyenne 947 patients différents par an, soit environ 49% de toutes les consultations externes effectuées. Les nouveaux patients seraient de 490 par an (25% de l'activité). Le délai d'attente moyen est de 13 semaines, un chiffre qui doit être pondéré par le fait que 83% des structures ont mis en place une filière d'accès rapide aux soins. En plus de ces consultations médicales, les structures ont une activité importante de consultations externes effectuées par des infirmières et par des psychologues, au nombre de respectivement 576 et 504 déclarées en 2014. "Elles sont généralement comptabilisées par les structures mais non déclarées aux ARS.

Il n'y a donc aucune valorisation officielle de ce domaine d'activité", note la SFETD. Concernant les enfants et les adolescents, la SFETD note qu'il existe des structures spécifiques reconnues par les ARS dans quelques régions mais "une meilleure valorisation de la spécificité pédiatrique de la douleur chronique permet[trait] d'améliorer la prise en charge". Environ 80% des structures rapportent une activité d'hospitalisation de jour, avec 177 séjours en moyenne par structure par an, et 70% ont un accès à des hospitalisations complètes. En l'absence d'accès, les établissements peuvent "refuser certaines prises en charge onéreuses comme l'application de capsaïcine à 8% [Qutenza*, Astellas] ou l'utilisation des pompes intrathécales de ziconotide [Prialt*, Eisai]".

L'enquête montre des difficultés d'accès à des traitements ou des techniques spécifiques, en particulier lorsqu'il s'agit d'"actes non cotés ou insuffisamment cotés" par l'assurance maladie: 19% des structures déclarent en particulier des difficultés à financer l'acquisition de certains outils diagnostiques et 28% à prescrire certaines thérapeutiques. Il existe aussi des difficultés d'accès à des thérapies pourtant d'usage courant, comme les gestes d'infiltration ou de neurostimulation, et certaines approches neurochirurgicales restent limitées à quelques centres seulement. Sur le plan du financement, "les retours du terrain font apparaître qu'en pratique, la MIG [...] n'est pas toujours totalement affectée" à la structure douleur. Dans l'enquête "forum", respectivement 23% et 13% des structures estiment que la dotation MIG ne leur est que partiellement ou pas du tout reversée. "Certaines structures font cas d'un manque de transparence de leur établissement [...] ainsi que de frais de structures anormalement élevés imputés au budget et rendant les structures déficitaires en dépit de dépenses peu élevées de personnel et d'une activité de consultation élevée".

L'enquête sur les difficultés indique que 70% des structures prévoient des difficultés de fonctionnement dans les trois ans à venir : menaces de suppressions de postes pour 49% (médecins surtout, suivis des secrétaires, infirmières et psychologues) et de baisse de financement pour 52%. Un tiers d'entre elles considère que leur pérennité est sérieusement

menacée. Le nombre de postes de médecins est perçu comme inadéquat pour le deux tiers des structures dans l'enquête "forum", pour les infirmiers par 41% et pour les psychologues par 57%. Elles sont 21% à avoir perdu du temps médical par rapport à l'année précédente. Cette perception "s'appuie sur des faits réels comme des pertes effectives de postes, des disparitions de financements Migac (du fait d'une diminution de l'activité en dessous des 500 consultations/an), de la dévalorisation des valeurs des points Migac à laquelle on assiste chaque année", commente la société savante. "Le risque d'une non-pérennité des financements génère un risque d'absence de soutien de l'établissement de soins", poursuit-elle, pointant trois structures en 2014 se retrouvant "fragilisées" car elles n'avaient pas pu atteindre le seuil des 500 consultations. "L'inadéquation constatée par certaines structures entre des MIG élevés et un refus de recrutement de personnel et/ou un non renouvellement de personnels en arrêt provoque un sentiment d'incompréhension voire d'impuissance des équipes soignantes vis-à-vis des politiques de l'établissement voire des ARS, ce qui aggrave encore la perception de menace", ajoute la SFETD. Par rapport aux autres structures et professionnels, les enquêtes témoignent d'une "demande croissante d'avis diagnostiques et/ou de demandes de prises en charge thérapeutiques de la part des services hospitaliers, qu'il s'agisse de douleurs aiguës rebelles ou d'exacerbations de douleurs chroniques".

Mais "cette demande est d'autant plus difficile à assurer que la taille des structures est faible. En effet, à personnel constant, la structure sera amenée à réduire son offre de consultations externes de manière à assurer cette demande interne urgente, et donc à perdre des financements par MIG. Tant que des conventions n'auront pas été mises en place vis-à-vis des services extérieurs aux structures douleur, ce problème ne pourra être résolu", estime la SFETD. Sur le plan de la recherche, l'enquête "forum" indique que seules 31% des structures douleur déclarent participer à des essais cliniques industriels et 35% à des études institutionnelles. "L'activité des structures douleur dans le domaine de la recherche semble donc limitée par rapport à d'autres pays comparables comme l'Allemagne ou le Royaume-Uni. Cette situation tient vraisemblablement, pour une large part, au fait que [...] la médecine de la douleur n'est pas [...] reconnue en France comme une discipline universitaire. L'immense majorité des praticiens du domaine qui sont des PH, ne peuvent consacrer beaucoup de temps à la recherche clinique, faute de moyens logistiques et humains." A l'issue de cet état des lieux, la SFETD relève des points forts, comme le maillage territorial, une organisation formalisée, des équipes compétentes, mais s'inquiète des menaces telles que les prochains départs à la retraite alors que la population vieillit, un contexte de restriction budgétaire au sein du système de santé, une dégradation de la valeur des Migac, et des Merri, ainsi qu'un risque de suppression des diplômes universitaires. Elle souhaite toutefois s'appuyer sur des opportunités, comme le développement des nouvelles technologies du numérique, le projet de loi de santé, les protocoles de coopération, pour améliorer les points faibles des structures douleur et l'accès à une meilleure prise en charge.

GW et Otsuka continuent de croire à Sativex* dans les douleurs cancéreuses

GW Pharmaceuticals et Otsuka continuent de croire au potentiel de Sativex* (delta-9-tétrahydrocannabinol + cannabidiol) pour soulager les douleurs cancéreuses malgré

l'échec des deux autres essais cliniques de leur programme de phase III, selon un communiqué diffusé début novembre 2015. Comme les précédents résultats d'une première étude de phase III annoncés en janvier, Sativex* n'a pas atteint le critère principal d'évaluation dans les deux études restantes du programme de développement dans le traitement de la douleur chez des patients atteints d'un cancer avancé dont l'analgésie est insuffisante malgré un traitement chronique par opioïde optimal, indiquent les deux partenaires. "Cependant, une analyse poolée prédéfinie des patients des centres américains à travers les deux essais cliniques a montré une amélioration statistiquement significative pour Sativex* par rapport au placebo, avec également des résultats significatifs pour plusieurs critères d'évaluation secondaires".

A la différence des patients européens, un bénéfice thérapeutique a été observé chez les patients américains, qui étaient globalement moins fragiles, précise le Dr Marie Fallon de l'université d'Edimbourg, principal investigateur du programme de phase III. "Nous croyons que ce résultat peut apporter des indications importantes dans la détermination de la population cible optimale pour Sativex* et nous avons hâte de discuter avec la FDA [Food and Drug Administration] de la marche à suivre potentiellement", commente le directeur général de GW, Justin Gover. GW et Otsuka ont demandé à rencontrer l'agence réglementaire américaine afin de discuter de la pertinence clinique des données et de la suite éventuelle à donner.

Le deuxième essai de phase III avait un protocole identique au premier. Il a évalué Sativex* en double aveugle contre placebo, en traitement associé aux opiacés, auprès de 397 patients aux Etats-Unis, en Europe et au Mexique. Le critère principal d'évaluation était l'amélioration de la douleur sur une échelle numérique de 0 à 10 points.

Le troisième essai a été conduit entièrement en dehors des Etats-Unis, selon un protocole différent. Il a été mené auprès de 540 patients en Europe ainsi qu'en Asie et en Israël, note-t-on.

En fin de vie, les douleurs sont principalement provoquées par des soins d'hygiène et de confort, réalisés sans analgésie

Les douleurs iatrogènes chez les patients en fin de vie sont principalement provoquées par des soins d'hygiène et de confort, réalisés sans analgésie spécifique, selon les résultats préliminaires d'une enquête présentés lors du colloque annuel du Centre national de ressources de lutte contre la douleur (CNRD), à Paris en octobre 2015. Les personnes susceptibles de relever de soins palliatifs sont de plus en plus nombreuses. Soumises à des douleurs liées à la maladie elle-même, elles ont encore à subir des douleurs provoquées par les soins qu'on leur dispense et ces douleurs supplémentaires diminuent la qualité de vie et augmentent l'anxiété, la fatigue, la dépression, pouvant conduire jusqu'au refus des soins, rappellent le Dr Frédéric Maillard de l'hôpital Armand-Trousseau à Paris (AP-HP), responsable du CNRD, et ses collègues dans sa communication.

"Indissociable des gestes les plus courants, la douleur provoquée par les soins est méconnue des professionnels,

parfois considérée comme normale, inévitable, alors qu'au contraire, correctement identifiée, elle peut être prévenue, traitée ou évitée", soulignent-ils. Dans cette étude, le CNRD a souhaité faire un état des lieux des procédures potentiellement douloureuses pour les patients nécessitant des soins palliatifs ciblés, selon un score PPS (performance palliative scale) inférieur ou égal à 60%, au sein de plusieurs services des hôpitaux Saint-Antoine et Tenon à Paris (AP-HP), de structures d'hospitalisation à domicile (HAD) en Ile-de-France et d'un établissement de soins palliatifs, la Maison médicale Jeanne-Garnier à Paris. Les résultats préliminaires présentés sont issus uniquement de l'enquête menée un jour donné, sur 24 heures, au sein de cet établissement de soins palliatifs, qui comporte 81 lits d'hospitalisation. L'enquête a été menée auprès de 59 patients âgés de 72 ans en médiane, de 32 à 102 ans. La majorité avait un cancer. Les autres maladies étaient neurologiques, cardiaques et pulmonaires. Ils étaient 84,7% à recevoir un traitement de fond antalgique, principalement de palier 3 (morphinique), 54,2% avaient un traitement anxiolytique (32 patients dont 16 à dose élevée à visée prioritairement sédatif) et 23,7% un traitement pour douleur neuropathique. Au total, 603 gestes ont été réalisés chez ces patients, essentiellement des aides-soignantes et/ou des infirmières, et dans 81,4% des cas, sans analgésie spécifique. Près des trois quarts de l'ensemble des gestes (73,6%) étaient des soins d'hygiène et de confort et parmi les autres figuraient notamment des ponctions/effractions (9%), des actes de kinésithérapie (4,8%), des sondes et aspirations (3,3%) et des pansements (2,7%). Parmi les 112 gestes réalisés avec une analgésie spécifique, il s'agissait aussi principalement de soins d'hygiène et de confort (87,5%).

Dans cette cohorte, plus des deux tiers des patients (67,8%) étaient capables d'autoévaluer leur douleur, ce qui a été toutefois fait pour seulement un peu plus de la moitié des gestes (52,4%). Le soignant a évalué lui-même la douleur sur échelle numérique dans la majorité des cas (88,6%) et sur l'échelle Algoplus (en cas de troubles de la communication verbale) dans 90%. Les auteurs notent l'intérêt de cette échelle chez les patients en soins palliatifs même si elle n'a pas été validée dans ce contexte mais dans les douleurs aiguës.

Cette enquête montre qu'en 24 heures, une dizaine de gestes est réalisée par patient. Il s'agit principalement de soins d'hygiène et de confort, souvent rassemblés au moment de la toilette. "Il est parfois difficile pour le soignant de les distinguer les uns des autres au plan de la douleur provoquée et donc d'envisager la nécessité d'une analgésie spécifique", commentent les auteurs. Ce peut être un déshabillage ou un repositionnement.

Concernant la fréquence élevée des gestes réalisés sans analgésie spécifique, les auteurs se demandent si, pour les soignants, ces gestes sont considérés comme peu douloureux ou si les patients sont considérés comme suffisamment couverts par un traitement antalgique de fond. Ils relèvent en particulier que 112 gestes étaient douloureux chez 17 patients recevant pourtant à la fois un traitement de fond de palier 3 et une analgésie spécifique. "Les soins d'hygiène et de confort sont fréquents et, malgré leur appellation, peuvent être pourvoyeurs de douleurs importantes chez des malades en fin de vie avec un PPS bas. Ces douleurs peuvent être dépistées par l'échelle Algoplus, compris en cas de sédation associée", concluent les auteurs.

LE FLYER

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

Décembre 2014

Hors-série

- **Editorial** : Quand et comment arrêter un TSO ? Combien s'en sortent ? Combien guérissent...

Stéphane ROBINET pour le comité de rédaction

page 3

- De l'opportunité d'arrêter, ou non, la méthadone

Jean-Pierre JACQUES, Bruxelles

page 7

- Durée de traitement et arrêt de la méthadone

Extrait d'un manuel canadien pour les patients en traitement par la méthadone

page 15

- Sortie de toxicomanie : « La constance du jardinier »

Dr Jacques BARSONY, Toulouse

page 19

- La méthadone, plus difficile à arrêter que l'héroïne ?

*Dr Maroussia WILQUIN, Abbeville,
Pr Olivier COTTENCIN, Lille*

page 22

Flyer hors-série consacré à
la durée des TSO et à leur
arrêt

Disponible sur simple
demande par mail :

revue.leflyer@gmail.com

Les fiches patients du Flyer

8 fiches-patient sur les interrogations les plus fréquentes

- Arrêt de traitement
- Méthadone et problèmes dentaires
- Changement de MSO
- Méthadone et examens biologiques
- Méthadone et hypersudation
- Méthadone et grossesse
- TSO (méthadone en particulier) et hépatite C
- Méthadone et prise de poids