

# 11<sup>e</sup> colloque Toxicomanies Hépatites Sida (THS 11)

Biarritz, 8-11 octobre 2013

Florence Arnold-Richez / Journaliste

*Vingtième anniversaire pour ce onzième colloque bisannuel THS<sup>1</sup> qui a réuni à Biarritz, durant quatre jours, sous la présidence d'honneur de Françoise Barré Sinoussi, et la présidence du Pr Charles O'Brien, plus de 600 congressistes, venus des quatre continents. Avec, en ouverture, une conférence débat ouverte au public – «À propos de l'expérience du cannabis thérapeutique et de la légalisation de la marijuana dans certains États des États-Unis» –, qui a soulevé une vigoureuse polémique. Et, pour temps forts, notamment: l'actualité des traitements des addictions opiacées, héroïne ou morphine, et buprénorphine/naloxone et possibilité de l'induction de la méthadone en ville en France, des ateliers sur le tabac, analysant le phénomène de la cigarette électronique, des séances plénières consacrées à l'alcool, abordant celui du baclofène et l'émergence de nouveaux traitements comme le nalméfène. Et, enfin, pour moment de satisfaction collective: la remise des insignes de chevalier de la Légion d'honneur au Pr Charles O'Brien, directeur adjoint du département de psychiatrie de l'université de Pennsylvanie, chercheur en neuro-psycho-pharmacologie.*

THS, qui se tient tous les deux ans depuis 1993, est devenu l'espace multi- et transdisciplinaire où se rencontrent chercheurs en neurobiologie, cliniciens, épidémiologistes, responsables de la santé publique, militants associatifs des « domaines » sida, hépatites, addictions, des quatre continents. « Avec, depuis 2007, le soutien actif du National Institute on Drug Abuse (NIDA) et du National Institutes of Health (NIH), grâce précisément au Pr Charles O'Brien, dont la contribution aux relations scientifiques franco-américaines est connue de tous. Ce colloque a reçu aussi l'appui actif de Médecins du Monde, plus modeste mais bien réel, de l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites (ANRS), et, institutionnel, de la Direction générale de la santé (DGS) », détaillait Jean-Pierre Daulouède, le directeur de THS, lors de la séance d'ouverture. « Dans le domaine des traitements de substitution aux opiacés, l'un des principaux objectifs est l'élaboration d'un dispositif de

selon les résultats de l'étude Méthaville », annonçait d'entrée de jeu Albert Herszkowicz, au nom de la DGS, lors de cette même plénière introductive. Et dans celui du cannabis, « la redynamisation des consultations jeunes consommateurs de cannabis. »

## Cannabis thérapeutique au Colorado, sur fond d'Amérique sans drogue

Le cannabis, justement, a été placé particulièrement sous les feux de la rampe de Biarritz avec la double conférence des Prs Herbert Kleber de New York, pour ses aspects pharmacologiques (effets délétères) et Robert E. Booth, de Denver, pour le bilan de sa légalisation, à titre thérapeutique, dans le Colorado.

« En 2000, les électeurs du Colorado ont approuvé l'utilisation légale du cannabis à des fins médicales pour les raisons suivantes: le cancer, le glaucome, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)/sida, la cachexie, les

<sup>1</sup> [www.thsbiarritz.com](http://www.thsbiarritz.com) primo-prescription de la méthadone en ville,



douleurs sévères, des nausées, convulsions, spasmes musculaires et “toute autre situation” approuvée par le ministère de la Santé du Colorado. Jusqu’en 2009, il y avait peu de personnes inscrites, alors qu’à l’automne 2009, le nombre d’inscriptions augmente de façon spectaculaire », expliquait le Pr Booth : en février 2013, cet État comptait plus de 210 000 candidats à la « licence pour fumer » et 109 000 patients sous cannabis thérapeutique, dont 94 % pour des douleurs sévères. Selon les données qualitatives, les patients sous marijuana médicale ont estimé qu’ils ont été aidés par ce traitement pour calmer leurs nausées, états anxieux, troubles bipolaires, perte d’appétit, privation de sommeil, gestion de la douleur et... pour abandonner les opiacés sur prescription, dont la fameuse oxycodone, l’antalgique auquel s’accrochent tant d’Américains... comme le Dr House !

Revers de cette légalisation, de 2004 à 2010, « Au Colorado, on fume plus de cannabis, car on en perçoit moins le risque d’en fumer que dans le reste des États-Unis : les données épidémiologiques indiquent une augmentation constante de la consommation de marijuana à Denver (Colorado), dépassant de loin les chiffres globaux des États-Unis », poursuivait-il, « et l’utilisation de la marijuana chez les étudiants a augmenté continuellement en six ans, atteignant plus de 30 % à Denver et dans le Colorado. À partir de 2009, les suspensions et les exclusions scolaires ont atteint un sommet, tout comme le nombre de tests sanguins positifs pour conduite sous l’influence de tétra-hydro-cannabinol (THC) [...] », expliquait-il, tout en reconnaissant aussi le bénéfice. Une corrélation toute personnelle qui a suscité la diffusion sans délai, au retour de THS 11, d’une protestation sévère de certains congressistes sur ce qu’ils ont qualifié d’« étrange symposium sur fond d’Amérique sans drogue à Biarritz [...] ». La rigueur n’était pas au rendez-vous de ce *Te Deum* prohibitionniste, ont commenté Laurent Appel (ASUD), Patrick Favrel (Sos Hépatites), Mario Lap (Drugtext Foundation), Fabienne Lopez (Principes Actifs) et Jérôme Tetaz (Principes Actifs). « Au moment où les États-Unis commencent à réguler les marchés du cannabis, on nous exhibe deux des derniers prohibitionnistes américains. Leur démonstration n’avait qu’un objectif : montrer que le cannabis médical entraîne une augmentation globale de la consommation et qu’il n’est qu’une manœuvre préparant la légalisation du cannabis récréatif. »

Il faut dire que la diffusion du cannabis thérapeutique, en infusettes, gommages, gâteaux (*space cakes*), gouttes, à fumer, sucer ou manger, a suscité un « canna-business » très lucratif pour les propriétaires des Medical Marijuana Centers, (les mmC), qui se sont mis à pousser partout...

comme des champignons ! Avec, à leur tête, des « patrons » plus motivés par l’attrait du lucre que par l’intérêt pour les prises en charge d’usagers en difficulté. Pourtant, normalement, les patients titulaires d’une licence – à renouveler tous les ans – doivent avoir un médecin prescripteur, qui n’est pas propriétaire d’un mmC, auquel ils apportent la marijuana qu’ils cultivent ou achètent. Le nombre de ces prescripteurs a, lui aussi, augmenté fortement, passant de six en janvier 2009 (pour 495 « licenciés »), à 1 154 en décembre de cette même année (pour 10 585 licenciés). Toutefois, il est retombé à 894 en décembre 2012. Avec de grandes disparités entre eux : comme pour les TSO, un petit noyau d’une quarantaine de prescripteurs suivent plus de 1 000 patients, mais la grande majorité seulement un à dix.

## Vers des traitements opiacés à la carte

On a aujourd’hui le recul suffisant pour évaluer l’intérêt et les inconvénients des agonistes opiacés et ajuster les traitements au plus près des besoins de patients, expliquait **Maria Torrens**, professeur à l’université de Barcelone : la méthadone, la lévo-méthadone, la buprénorphine, la morphine à libération retardée, la diacétylmorphine (héroïne) : « la méthadone par voie orale (mais il existe aussi une forme injectable), le TSO le plus étudié et utilisé, a montré depuis plus de quarante ans qu’elle avait un excellent rapport coût/bénéfice et une très grande efficacité, à des dosages de 60 à 120 mg par jour en moyenne. Mais, dans la période d’initiation de trois à quatre semaines, elle peut entraîner des détresses respiratoires et, à des doses journalières supérieures à 100 mg, un allongement de l’intervalle QTc, avec des risques importants d’arythmies ventriculaires. Il faudrait donc faire systématiquement des électrocardiogrammes à tous nos patients, à partir de ces dosages », expliquait-elle.

Par ailleurs, il faut relever l’un des défis majeurs actuels posés par ces médicaments agonistes opiacés, impliquant différents cytochromes, CYP (3A4, 2B6, 2D6, 2CD19 pour la méthadone ; 3A4, 3A5, 2C8, pour la buprénorphine ; 3A4, 2C8 pour la morphine, etc.) : les interactions avec un grand nombre de médicaments inhibiteurs de ces CYP (antifongiques, antibiotiques, antiprotéases, etc.) provoquent une augmentation des niveaux plasmatiques d’opiacés avec risques de surdosages. À l’inverse, les inducteurs du CYP 3A4, par exemple (anticonvulsivants comme la carbamazépine, la phénytoïne, etc.), abaissent les niveaux plasmatiques de méthadone, entraînant un syndrome de manque. « Or, nos patients vieillissent et sont le plus souvent polymédicamentés »,



Ci-contre, Maria Torrens et le Professeur Charles O'Brien

Ci-dessous, la remise des insignes de chevalier de la Légion d'honneur au Pr Charles O'Brien



ajoutait-elle. Peut-être faudrait-il préférer **la lévo-méthadone** à la méthadone qui n'allonge pas l'intervalle QTc, mais coûte plus cher, disait-elle.

Une bonne alternative, lorsque les patients tolèrent mal la méthadone, poursuivait Maria Torrens : **la morphine à libération retardée**, c'est-à-dire les sulfates de morphine et chlorhydrates d'oxycodone (qui se prend le plus souvent en deux prises par jour), tout aussi efficaces que les autres agonistes, avec un taux de rétention analogue à celui de la méthadone, qui n'allongent pas l'intervalle QTc, mais ont aussi pour effet adverse la détresse respiratoire.

Ou encore le recours à l'héroïne médicalisée, dont le taux de rétention est maximal, qui diminue les trafics et les implications des usagers dans les actes criminels et la mortalité et qui a un bon rapport qualité/prix (selon une

étude suisse). « Problème central, toutefois : l'organisation de sa dispensation », remarquait Maria Torrens. Le traitement par injections d'héroïne sous supervision médicale a été introduit pour la première fois en Suisse au milieu des années 1990. Au cours de ces seize dernières années, six pays, au sein et à l'extérieur de l'Europe, ont testé cette nouvelle approche clinique. Aujourd'hui, selon un rapport récent de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies de Lisbonne, ce traitement est disponible légalement pour les usagers d'opiacés de longue durée réfractaires à tout autre traitement au Danemark, en Allemagne, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni et en Suisse, et uniquement dans le cadre d'essais menés à des fins de recherche en Espagne et au Canada. Ce dernier pays a lancé l'essai North American Opiate Medication Initiative (NAOMI) pour évaluer l'inté-



rêt de l'hydromorphe injectable (Dilaudid®, etc.), aux propriétés presque similaires, versus méthadone, qui en a confirmé la pertinence comme option thérapeutique pour les personnes en échec de traitement<sup>2</sup>.

Enfin, la buprénorphine sublinguale, utilisée à la dose moyenne journalière de 16 à 32 mg, a l'avantage d'avoir un effet plafond, donc d'entraîner moins de risque de détresse respiratoire et pas de torsades de pointe. La période d'induction à la dose optimale est bien plus rapide (8 mg dès les premier ou deuxième jours). Son principal inconvénient est son détournement d'usage et sa vente au marché noir. D'où l'idée de lui adjoindre de la naloxone (Suboxone®) pour en limiter le mésusage et son détournement par injection (voir l'article sur l'étude RIME p. 19).

## Bientôt la primo-prescription de la méthadone en ville

En France, la publication des premiers résultats de la première étude randomisée en médecine générale concernant la prise en charge des usagers de drogues, *Méthaville* (ministère de la Santé, ANRS), présentée à THS par **Patrizia Carrieri** (Marseille), met à l'ordre du jour la primo-prescription de ce TSO en ville : 221 patients ont été « randomisés » dans l'étude, parmi lesquels on en a retenu 43 commençant et suivant un traitement méthadone dans des centres spécialisés, et 145 en cabinet de médecine générale (au dosage maximum de 40 mg à l'induction, avec augmentation de 10 mg tous les deux à quatre jours, jusqu'à la dose de stabilisation, sous supervision en pharmacie quotidienne). L'objectif principal était d'évaluer, par enquête téléphonique, la satisfaction des patients et de mesurer leur abstinence d'opiacés à un an. Résultat : « Contrairement à ce que l'on s'attendait à trouver, la médecine de ville ne s'est pas montrée "inférieure", en termes d'abstinence à 12 mois, aux centres spécialisés. L'induction de ce traitement en médecine de ville est donc faisable », concluait-elle. Avec quelques nuances : « il faudrait inclure plus de patients, envisager une période de suivi plus longue que 12 mois, et tenir compte de l'hétérogénéité des sites en ville, certains médecins généralistes ne suivant qu'un seul patient, d'autres beaucoup plus [...] ».

## Le « buzz » du vaporisateur personnel

Autre sujet, autre actualité, celle, « phare » de l'atelier tabac consacré à THS 11 par la Société française de

tabacologie à la cigarette électronique. « Pour la première fois, les utilisateurs, organisés en forums et en associations sont identifiés [...] », exposait le **Dr Gérard Mathern**, de Saint-Chamond, président de l'Institut Rhône-Alpes-Auvergne de tabacologie (IRAAT), qui en est un expert et un pionnier (*Swaps* reviendra sur ce sujet dans le prochain numéro). L'état des lieux qu'il a dressé à Biarritz de ce qu'il appelle désormais « le vaporisateur personnel » est globalement positif : les dispositifs sont devenus très performants (avec, par exemple, des voyants pour visualiser la consommation) ; les e-liquides vaporisés en brouillard de fines particules, le plus souvent à 60 °C, au niveau du « clearomiseur », un atomiseur, semblent sans danger. Les produits importés sont soumis aux normes de la répression des fraudes (DGC-CRF), ceux qui sont fabriqués en Europe et en France doivent avoir une norme « CE » ou « RoHS ». Dans la vapeur, il n'y a pas de monoxyde de carbone (CO), pas de gouttelettes, donc pas de cytotoxicité, ni de toxicité pour le système artériel, ni d'effets adverses reconnus. « Toutefois, la toxicité à long terme reste à étudier », nuance-t-il. Dans l'air ambiant, la vapeur se transforme en gaz en 11 secondes, en principe sans inconvénient pour les non-fumeurs et non-vapoteurs. Ombre au tableau, toutefois : la présence d'alcool en très petites quantités, qui ne s'évapore pas lorsqu'on le chauffe à 60 °C seulement, et qui peut certainement poser un problème, notamment pour les femmes enceintes.

Les dispositifs électroniques proposent des dosages adaptés aux besoins de nicotine de la plupart des fumeurs : 19,6 mg/ml pour le « très fort » (interdit de dépasser 20 mg/ml), 16 mg/ml pour le « fort », 11 mg/ml pour le « moyen » et 6 mg/ml pour le « faible ». Aux vapoteurs d'opter pour la formule qui leur convient le mieux, pour provoquer dans leur gorge la sensation de « throat it », qu'ils recherchent.

Enfin, les premières enquêtes ont bien montré que nombre de vapoteurs recouraient à la e-cigarette pour réduire les risques de leur tabagisme, voire s'engager dans un processus d'arrêt. Est-elle plus performante dans cette auto-indication que les substituts nicotiques classiques ? Il semble que non... Et, pour le moment, un bon 30 % de fumeurs n'en veulent pas.

En revanche, on craint fortement l'incitation à consommer de la nicotine des plus jeunes par effet de mode, les vaporisations d'alcool pour les gros vapoteurs et les femmes enceintes, les bricolages les plus improbables, vendus sur le Net...

<sup>2</sup> Frédéric Sorge (centre Mosaïque, Montreuil). L'intérêt des programmes d'héroïne confirmé. *Swaps* 4<sup>e</sup> trimestre 2009 ; n° 57. [www.pistes.fr/swaps/57\\_215.htm](http://www.pistes.fr/swaps/57_215.htm)

tabacologie à la cigarette électronique. « Pour la première fois, un dispositif actif sur le tabagisme ne vient pas de la science. Pour la pre-

# Suboxone® et étude RIME, une page se tourne

**William Lowenstein** / Président de SOS Addictions, 122, rue des Rosiers, 93400 Saint-Ouen

*En octobre 2013, lors du congrès Toxicomanies, Hépatites, Sida (THS 11) à Biarritz, le Dr Didier Touzeau a présenté les résultats de RIME, étude clinique française randomisée évaluant l'efficacité de Suboxone® (association de la buprémorphine haut dosage [BHD] avec naloxone) dans le mésusage des injecteurs de BHD.*

Les résultats à trois mois sont nettement en faveur de Suboxone® (75 % d'arrêt des injections dans le groupe Suboxone® contre 16 % dans le groupe BHD). Mais avant de les résumer, il paraît intéressant de rappeler les raisons pour lesquelles cette association (BHD plus naloxone) a éprouvé tant de difficultés à être prescrite en France depuis sa mise sur le marché en janvier 2012. La France étant le 46<sup>e</sup> pays dans le monde à l'avoir commercialisée.

## La France : pilote et terre d'expérimentation de la BHD

Rappelons tout d'abord que notre pays fut « pilote » et terre d'expérimentation de la BHD (Subutex®), largement prescrite par des médecins généralistes dès 1995/1996. En moins de dix ans, le Subutex® fut prescrit à plus de 80 000 personnes opio-dépendantes pendant que la méthadone, premier médicament de substitution opiacé dans le monde, dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) datait de 1994, n'était prescrite qu'à 15 000 patients durant cette période. Cette large et souple accessibilité du Subutex® associée à l'engagement des médecins généralistes et au développement des mesures de réduction des risques (RdR) en France permit une réduction des overdoses (OD), des infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), une amélioration clinique et sociale des patients. Cependant, le Subutex®, étant facilement injectable par voie veineuse, le mésusage (et le trafic) de BHD se déve-

loppèrent progressivement. Le mésusage intraveineux variait de 15 à 60 % selon les études avec ses conséquences infectieuses locales (abcès délabrants) et générales (septicémie, endocardite, abcès pulmonaire ou cérébral).

## On ne dissuade pas les patients, on les aide à s'aider

Stimulé par l'arrivée concurrentielle des médicaments de substitution aux opiacés (MSO) génériques, le laboratoire Schering-Plough lança alors l'association Suboxone® initialement présenté comme un médicament non injectable, susceptible de parer au mésusage de Subutex® par voie veineuse. Suboxone® ne fut pas reconnu comme tel par les médecins et, de leur côté, les patients sont restés très attachés à leur Subutex®, si bien que ni Suboxone® ni les génériques ne réussirent à s'imposer. De même, nos tutelles n'ont pas jugé Suboxone® comme une association susceptible d'apporter une amélioration du service médical rendu. Dès lors, il ne fut que très peu prescrit jusqu'en 2012-2013 : environ 3 % des prescriptions de BHD.

## Une page se tourne...

Les évolutions des « grands laboratoires » (Schering-Plough, Merck, Reckitt & Benckiser), d'une part, les expériences internationales et l'étude RIME, d'autre part, devraient permettre de tourner cette première page bien mal écrite, en France, de l'histoire du Suboxone®.



RIME est une étude française, randomisée, multicentrique (20 centres) menée de 2010 à 2012 et coordonnée par le Dr Didier Touzeau. RIME a inclus laborieusement 158 patients injecteurs de BHD par voie veineuse. Ils

étaient très majoritairement des hommes d'un âge moyen de 36 ans, ayant 12 ans d'usage d'héroïne en moyenne avant leur inclusion. La randomisation conduisit à deux groupes de 79 patients (un groupe BHD et un groupe Suboxone®). L'étude évalua la réduction du mésusage par injection au bout de trois mois et un suivi optionnel de neuf mois fut proposé à tous les patients. Au bout de trois mois, les trois quarts (74,2%) des patients avaient arrêté l'injection dans le groupe Suboxone® contre 15,9% dans le groupe BHD. Plus largement, 90% des patients Suboxone® avaient diminué d'au moins 30% leur nombre d'injections hebdomadaires contre 45% dans le groupe buprémorphine. Enfin, à trois mois, les profils de tolérance de Suboxone® et de BHD étaient jugés équivalents.

## Travail, alcool, drogues, médicaments psychotropes : la nouvelle donne

**Les usages d'alcool, de médicaments psychotropes et de drogues illicites se transforment :** nouveaux consommateurs, nouveaux produits, nouvelles prescriptions, nouvelles fonctions... Dans leurs interrelations avec le travail, ces consommations sont-elles des risques ou des ressources ? Des stratégies individuelles ou collectives ? Porteuses de performance ou d'irresponsabilité ? Ces réalités ne se combinent-elles pas plus qu'elles ne s'opposent ?

### Ces questions vous intéressent ?

Venez les approfondir et en débattre au **1<sup>er</sup> congrès Addictologie et travail 2014 : « Travail, santé et usages de substances psychoactives. État des connaissances et modèles de prévention »**, organisé par l'association ADDITRA, le CNAM, la Fédération Addiction, la MILDT et le DIM GESTES-région Île-de-France, les **7 et 8 avril 2014** au Beffroi de Montrouge ([congres.additra.fr](http://congres.additra.fr)).

Le congrès Addictologie et travail 2014 veut instruire les relations invisibles, stigmatisées, entre activités professionnelles, organisation du travail, culture, santé et consommations de substances psychoactives.

Il s'agit de quitter l'approche strictement individualisante de la question posée, de quitter le déni des interrelations entre travail et usages de substances psychoactives.

Il s'agit d'ouvrir l'analyse à tous les usages et aux différentes rationalités à l'œuvre dans les conduites apparemment individuelles, déviantes, paradoxales ou énigmatiques des consommateurs et de leur entourage professionnel.

Le dialogue entre chercheurs et praticiens, sciences du travail et addictologie, posé comme cadre de ce congrès, doit permettre de développer de nouvelles stratégies d'action : de transformation des usages en transformation du travail.

Programme et inscriptions : [congres.additra.fr](http://congres.additra.fr)

### L'étude RIME devrait permettre d'élargir la gamme des MSO

Après plusieurs études internationales, cette étude française, accomplie exclusivement chez des injecteurs de BHD, devrait permettre d'élargir la gamme des MSO, au côté de la méthadone et de la BHD seule.

L'association Suboxone® trouvera sa place dans la proposition thérapeutique française d'autant plus efficacement que le médecin prescripteur aura la volonté et la possibilité d'aider pharmacologiquement son patient, de saisir avec lui son exigence pharmacodynamique de soulagement comme dans le traitement de la douleur. Loin de l'idée de dissuasion et proche de l'alliance thérapeutique éclairée.