

**“Le risque sanitaire que représente le mésusage doit être une préoccupation des professionnels de santé.”**

chez le patient (aujourd'hui ce seuil retenu serait de à 32 mg par jour pour la BHD. avec en France, une limitation par l'AMM à 16 mg/j).

du contrôle a posteriori, notamment au niveau des caisses d'assurance maladie. Celles-ci peuvent vérifier que le seuil de prescription n'est pas dépassé

En ce qui concerne les évolutions telles que les prescriptions d'héroïne, comme cela se fait dans d'autres pays, est-ce que l'on peut encore parler de substitution ? On sort de la question de la prise en charge. De toute façon, de tels dispositifs ne sont pas prévus en France pour l'instant.

PROPOS RECUEILLIS PAR ALAIN SOUSA

## Suboxone® l'éclairage des expériences à l'étranger

L'association buprénorphine-naloxone possède une autorisation de mise sur le marché européen depuis septembre 2006. Le médicament est effectivement disponible en Grande-Bretagne depuis décembre 2006. La Suède, le Danemark, la Norvège, l'Irlande et l'Allemagne ont suivi courant 2007. Les procédures françaises d'agrément sont en cours, et pourraient déboucher sur une disponibilité effective en France courant 2008.

Le long délai d'arrivée effective de cette association médicamenteuse fait le lit, en France, d'un certain nombre de questions, notamment sur la valeur ajoutée de l'association ou sur l'importance du syndrome de manque induit par injection.

Or des expériences étrangères de plus en plus nombreuses viennent enrichir les études initiales, permettant de dresser un tableau de plus en plus précis de ce médicament. Certaines questions resteront spécifiquement françaises, celles liées en particulier aux modalités d'accès (prescription et délivrance). Dans ce cadre aussi pourtant, l'intérêt de l'arrivée de cette molécule pourrait être de réévaluer notre organisation des soins en matière de "diffusion" des médicaments de substitution.

Le symposium "Suboxone®" du récent congrès THS 8 a été un moment utile pour recentrer les informations et les

questions. Quatre intervenants anglo-saxons ont présenté des études (avec parfois un recul encore insuffisant) éclairant plusieurs questions et perplexités françaises.

### Les questions qui se posent

Les attentes des professionnels en matière d'amélioration des traitements de substitution amènent en effet à interroger les promesses de cette association, avec une question de base : en quoi ce produit change-t-il le traitement des usagers dépendants d'opiacés, et ceux dépendants de buprénorphine ? Une évolution semble en effet nécessaire, tant dans le domaine du contexte politique et social (image du médicament) que de la relation médecin-usager, et ce, pour un bénéfice accru pour le patient. La question du détournement par injection se pose aussi : sait-on déjà si ce détournement existe pour l'association naloxone-BHD, et si les effets de manque – ou l'inefficacité – sont marqués ? Dans les pays où ce médicament est disponible, le marché noir s'en est-il emparé ? Existe-t-il des patients primo-dépendants au Suboxone ?

Le "switch" de la buprénorphine vers l'association naloxone-BHD a-t-il été mis en œuvre, pour combien de patients, avec quelles raisons, et pour quels bénéfices individuels ? Quel pourcentage des patients injecteurs de BHD passés à Suboxone ont-ils cessé les injections ? Quand c'est le cas, comment se répartissent les rôles de l'image, du contrat nouveau passé avec le médecin et des (non) effets ? Finalement, comment positionner l'association naloxone-BHD par rapport aux autres traitements de substitution ?

En France, la situation est spécifique du fait en particulier de l'imprégnation du marché par la buprénorphine, Suboxone® apparaissant comme un médicament de "seconde ligne". Ceci implique un médicament suffisamment utile pour suppléer aux insuffisances ou aux inconvénients de la BHD mais avec la même efficacité. La

buprénorphine, accessible tout autant auprès des médecins que dans la rue, souffre de fait d'un certain discrédit.

## L'expérience australienne

Les différents intervenants du symposium ont chacun exposés leurs spécificités locales ou nationales, et ont fait part de leur expérience. Le Pr Dunlop Hunter, de l'Université australienne de Newcastle, a présenté un nouvel exemple des interactions entre une molécule, des situations cliniques et épidémiologiques et un système de soins particuliers. Le système australien est mixte, privé et public. Le Subutex® est prescrit depuis 2001, et représente environ 1/3 des 40 000 traitements de substitution. Des mésusages sont constatés, essentiellement de méthadone. L'association naloxone-BHD est apparue en 2006, avec pour objectif permettre le développement d'une délivrance moins contrôlée, avec un rôle accru des médecins généralistes. De fait, depuis sa mise à disposition, un nouvel équilibre se dessine, avec le passage d'un certain nombre de patients de la BHD vers ce nouveau produit, de rares cas d'injections, pas de primodépendance. De plus, sa cote au marché noir est effectivement faible.

## Une implantation importante aux États-Unis

Éric C. Strain, de la Johns Hopkins University School of Medicine, a rappelé les bases pharmacologiques des composants de la Suboxone®, en particulier leurs spécificités en matière d'absorption (sublinguale). La combinaison de buprénorphine et de naloxone tend à limiter l'injection de buprénorphine tout en respectant son efficacité (si elle est prise en sublingual). Une enquête a dénombré 97 % d'usagers satisfaits, qui recommandent ce traitement (n = 381). En conclusion, le Dr Strain a proposé l'apparition d'une nouvelle culture de la buprénorphine.

Son collègue américain le Dr Schuster a exposé la situation aux États-Unis, qui permet à des médecins qualifiés de prescrire les spécialités approuvées dans le traitement des addictions aux opiacés autres que les programmes de traitement à la méthadone. La buprénorphine est la seule médication actuellement approuvée dans cette indication, sous les formes Subutex ou Suboxone essentiellement. Environ 500 000 patients étaient traités fin 2007 par ces molécules, dont 90 % sous Suboxone.

Depuis leur autorisation, ces produits font l'objet d'une surveillance spécifique en termes de mésusage ou de détournement. Différentes études ont été menées auprès des usagers, et des professionnels, dans le cadre des scènes de rue et d'internet. Selon le Dr Schuster, les

détournements d'Oxycotin®, de Vicodin® et de méthadone sont importants, ceux de buprénorphine apparaissent faibles et stables.

## La situation en Grande-Bretagne

Le Dr John Crichton, du Hampshire Partnership NHS Trust, a présenté la situation en Angleterre : fin 2007, environ 105 000 patients recevaient de la méthadone, 19 000 patients de la buprénorphine et 1 100 du Suboxone®. Ici encore, l'histoire des médicaments est liée à l'histoire sociale : les thérapies de substitution n'étaient pas "supervisées" à leur début. Certains effets néfastes tels que les décès liés à la méthadone (197 en 2003) ont amené les professionnels à mieux contrôler la délivrance : actuellement 36 % de la méthadone est délivrée sous contrôle, et 26 % de la buprénorphine. Pour cette dernière, un seul décès a été répertorié, mais des injections sont reconnues pour environ un tiers des prescriptions. Le Dr Crichton se risque à la question suivante : Doit-on s'inquiéter, finalement, que la buprénorphine soit injectée au vu du peu de décès que cela induit ? Son analyse montre que les risques physiques liés à l'injection (locaux, infections...) et les risques sociaux (image, marché noir...) doivent amener à contrôler ce mésusage. Une étude économique montre par ailleurs le coût important et les difficultés pratiques et cliniques d'une supervision systématique de la délivrance. Ce raisonnement conduit à trouver une place spécifique et intéressante à l'association naloxone-BHD. De fait, les "switchs" pratiqués depuis la mise à disposition de ce produit ont permis une réévaluation de la relation médecin-malade et du circuit thérapeutique, une information accrue et renouvelée des patients, des pharmaciens, etc. La méthadone, mieux repositionnée, en tire aussi des bénéfices.

## Risques et bénéfices

La juxtaposition de ces différents travaux ainsi que les évaluations faites pour les pays européens limitrophes de la France montrent que, si les traitements de substitution ont apporté un bénéfice majeur aux usagers et à la santé publique, ils présentent, et ce de façon spécifique à chaque pays, des inconvénients et des risques. Au delà d'ailleurs des traitements opiacés, il est possible de constater des utilisations déviantes des médicaments psychotropes, en lien avec une "masse critique" de ce produit sur le marché officiel.

À l'évidence, l'arrivée de toute nouvelle molécule doit être accompagnée d'une certaine prudence, d'un apprentissage nécessaire pour faire émerger les bénéfices réels attendus. Mais il y a un intérêt majeur à la mise sur le marché d'une nouvelle association, d'une nouvelle molé-



cule ou d'une nouvelle galénique, afin de sortir de la double illusion d'une monothérapie "unique" pour une maladie "unique": la dépendance aux opiacés. En la matière, chaque molécule apporte un bénéfice propre. De plus, la nécessité de reprendre l'évaluation initiale et le suivi de l'usager peut être l'occasion de mieux engager ou poursuivre sa prise en charge, ainsi que de relancer l'al-

liance thérapeutique sur de nouvelles bases. Maintenant que les médicaments ont aussi droit de cité – et avec quelle efficacité – dans la prise en charge des usagers d'opiacés, toute évolution, déclinée dans une rencontre médecin-usager spécifique, est bonne à prendre.

PIERRE POLOMÉNI

## William Lowenstein

*Directeur général de la Clinique Montevideo<sup>1</sup> et responsable du groupe TSO de la Commission nationale addictions, le*

*Dr William Lowenstein fait pour Swaps un point sur l'offre de substitution.*

# Évaluer l'évolution des patients

### Swaps:

#### Que pensez-vous de la mise sur le marché de la méthadone en gélules ?

**William Lowenstein:** Elle s'imposait. D'une part, parce que la forme sirop était infantilisante, stigmatisante et peu maniable, notamment lors de voyages. D'autre part, parce que les dosages bas (1 mg, 2 mg) sont ainsi promus. En revanche, toute notre attention devra porter sur le sérieux des prescriptions et des dispensations: la méthadone n'est pas la buprénorphine! Le risque de surdose n'est pas le même en cas de mésusage.

#### Quid de l'arrivée prochaine du Suboxone® ?

Cette association médicamenteuse vient de "repasser" devant la commission de transparence pour évaluer le service médical rendu. Pour le groupe de travail TSO que je dirige à la Commission nationale addictions, la croyance en un impact positif de cette association reste réservée.

#### Quel est votre regard sur l'état général actuel de la substitution en France ?

Le bilan est globalement très positif pour l'individu comme pour la collectivité. Nous devons, cependant, penser à un second temps plus précis, mieux évalué, sans pour cela diminuer l'accessibilité aux

médicaments de substitution aux opiacés (MSO). Ainsi, devons-nous soutenir des études cliniques et épidémiologiques pour connaître "l'état des troupes" au fil des années de traitement. Le groupe TSO de la Commission nationale addictions travaille sur différents projets dans cet objectif, notamment un projet appelé TSO3 qui consiste à faire le bilan individuel et collectif de l'évolution des patients traités avec des MSO au bout de trois ans en France. Personnellement, il me semble que nous avons tendance à prescrire "trop et trop longtemps" une fois la stabilisation obtenue. Cela risque de ne pas être dans l'intérêt médical du patient substitué.

#### Quelles autres évolutions dans l'offre de substitution sont-elles souhaitables, à court, moyen ou long terme ?

Concernant les opiodépendances, la pharmacopée des addictions ne saurait se résumer à deux médicaments: buprénorphine et méthadone! Quid des codéinés à libération prolongée, des sulfates de morphine? Quid des médicaments de substitution par voie injectable?

En ce qui concerne les autres addictions (alcool, cocaïne, cannabis), nous n'avons toujours pas organisé la recherche fondamentale et thérapeutique sur le sujet dans notre beau pays...

Enfin, plus globalement, un plan national addiction a été élaboré en 2006... Sera-t-il appliqué? Si oui, il ne saurait se résumer à un seul aspect médical. Plus que jamais, je crois personnellement que – ne serait-ce que pour son efficacité – la réduction des risques est à soutenir et à développer en complémentarité du soin et de la prévention.

<sup>1</sup> Institut Baron Maurice de Rothschild pour la recherche et le traitement des addictions