



SWAPS

Santé, réduction des risques et usages de drogues N° 50 Trimestriel

Édito / 24

Trend confirme un

**“retour”
de l’héroïne** / 2

Addictions et suicide
une souffrance commune / 6

**“Stages de
sensibilisation”**
le cahier des charges / 7

*Petite histoire
des sevrages d’opiacés
avant l’avènement
de la maintenance* / 17

**Traitements
de substitution
du nouveau
en 2008!** / 9

Suboxone®
l’éclairage
des expériences
à l’étranger / 14

William Lowenstein / 16

Thierry Kin / 10

**Évaluer l’évolution
des patients**

**Pérenniser
la méthadone sèche**

**Suboxone®
ne remplacera pas
le Subutex®**

Alain Rimailho / 12

Multimédia / 8

Publications / 22

Brèves... / 23

Traitements de substitution du nouveau en 2008 !

DOSSIER

Depuis l'arrivée en France de la buprénorphine haut dosage (BHD) et de la méthadone au milieu des années 1990, l'offre de traitements de substitution aux opiacés (TSO) n'avait pas évolué. L'année 2008 marque une nouvelle étape avec la mise à disposition d'une autre forme galénique de la méthadone, de nouveaux dosages de la BHD, ainsi que la commercialisation de l'association buprénorphine-naloxone. Swaps fait le point sur la question.

Des gélules de méthadone aux dosages de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg sont disponibles depuis la fin mars 2008 à un prix 10 % plus cher que celui de la méthadone en sirop. Le développement de cette forme orale solide *“répond à une demande, exprimée fortement à la fois par les professionnels de santé concernés mais aussi par les représentants et associations de patients”*, d'avoir une présentation plus facile d'utilisation que la forme sirop, expliquait Jean Marimbert, directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) lors de l'annonce, en septembre 2007, de son autorisation de mise sur le marché.

Fabrice Olivet, d'Asud, rappelle que la question de la galénique avait déjà été posée au moment de l'introduction de la méthadone, en 1997 : *“À l'époque, certains décideurs qui n'étaient pas convaincus par la réduction des risques espéraient même que le mauvais goût du sirop rebuterait les utilisateurs...”* Pour lui, la nouvelle galénique a le double avantage d'éviter l'infantilisation des usagers et de faire évoluer l'image du produit, trop souvent assimilé à de la drogue.

Plusieurs dispositions ont néanmoins été prises pour suivre et minimiser les risques associés à la mise à disposition de cette nouvelle présentation, car tous les intervenants partagent la crainte qu'en cas de “débordements”, la gélule soit retirée du marché. **Thierry Kin**, chef de projet méthadone des laboratoires Bouchara-Recordati, précise ces dispositions ainsi que les enjeux liés à cette nouvelle offre de substitution dans l'entretien qu'il nous a accordé (lire page 10).

Coïncidence de calendrier, l'année 2008 devrait aussi être celle de l'arrivée en France de l'association buprénorphine-naloxone. Commercialisée sous le nom de Suboxone®, elle a été conçue pour limiter les risques de mésusage intraveineux de la buprénorphine, la naloxone, molécule antagoniste des récepteurs morphiniques, étant destinée à accentuer un effet de manque lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse.

Le produit, qui a obtenu son AMM européenne en 2006, est commercialisé par le laboratoire Schering-Plough. Son directeur médical, **Alain Rimailho**, a répondu aux questions de *Swaps* sur ce nouveau produit (p. 13). Nous publions aussi un compte rendu d'une rencontre organisée lors du dernier congrès THS à Biarritz, au cours de laquelle plusieurs spécialistes anglo-saxons ont partagé leur expérience de cette association médicamenteuse (p. 14).

Enfin, le comité de rédaction de *Swaps* a souhaité profiter de cette actualité pour interroger **William Lowenstein**, responsable du groupe TSO de la Commission nationale addictions, sur l'offre de substitution française (p. 16), qui devrait aussi bénéficier, comme l'a annoncé en mars le laboratoire Mylan, division générique de Merck, de trois nouveaux dosages de buprénorphine (1 mg, 4 mg et 6 mg) d'ici la fin de l'année. Selon le Dr Lowenstein, *“cet affinement des formes posologiques va permettre un meilleur ciblage des traitements et une rigueur individuelle, adaptés à chaque patient”*.



La méthadone sèche est enfin disponible. Quels sont les avantages de cette nouvelle forme galénique ? Comment limiter les risques de mésusage ? Qui va pouvoir bénéficier de ces gélules ? Pour le savoir, Swaps a interrogé Thierry Kin, chef de projet méthadone des laboratoires Bouchara-Recordati, à l'origine de cette nouvelle forme de traitement de substitution.

Thierry Kin

Pérenniser la méthadone sèche

Swaps : Pourquoi proposer de la méthadone sèche ?

Thierry Kin : Plusieurs raisons nous ont conduit à formuler de la méthadone sèche. La première, c'est l'acceptabilité et la praticité. Cette forme est beaucoup plus simple à utiliser et à transporter pour les usagers. Elle est adaptée aux gens qui travaillent, ou qui se déplacent. De plus, le sirop est une forme désuète. Aujourd'hui on donne du sirop pour lutter contre la toux, ou pour les enfants qui ne peuvent pas avaler de médicaments. Aucun laboratoire n'utilise la forme sirop pour un traitement chronique (ou continu) chez l'adulte. Le sirop est jugé mauvais au goût par beaucoup d'usagers.

La 2^e raison est d'ordre médical. Le sirop contient du sucre (du saccharose) et de l'alcool. Même si les quantités restent faibles, cela peut poser un problème, pour les gens diabétiques notamment. Il y a aussi les problèmes dentaires liés à la consommation d'opiacés, qui peuvent être aggravés par le sucre du sirop. Et l'alcool est problématique pour les personnes en sevrage alcoolique (plus psychologiquement que pharmacologiquement, vu la faible quantité d'alcool).

La 3^e raison, c'est la question du stockage. Imaginez : chaque usager prend en moyenne 2 flacons par jour. Un pharmacien qui a 20 à 30 patients doit donc avoir un stock considérable. D'autant que la méthadone est classée comme stupéfiant, et nécessite des conditions de stockage spécifiques, tel que le maintien dans un coffre. Le problème se pose également pour les grossistes qui livrent les pharmacies.

La 4^e raison est une question de santé publique. Plusieurs rapports (Mission Kouchner en 2002, Plan Mildt 2004-2008, Plan addictions 2007-2011, Plan national hépatites virales et Conférence de consensus sur les TSO en

2005) ont montré qu'il fallait améliorer l'accès à la méthadone, pour rééquilibrer l'offre de soins entre méthadone et buprénorphine. Car un meilleur accès à la méthadone pourrait avoir un impact favorable sur les contaminations par le VHC (et le VIH), notamment grâce à la baisse de l'injection de buprénorphine. Améliorer l'accès à la méthadone, cela passe notamment par une nouvelle galénique.

Enfin, il manquait un dosage faible pour la méthadone, pour les gens en fin de traitement, qui doivent baisser très lentement le dosage. Avec la forme sèche, nous proposons des doses à 1 mg, alors que le plus petit conditionnement du sirop est à 5 mg. Ainsi, quand on a quelqu'un à 20 mg, on peut baisser petit à petit à 18, puis 17 etc. On ne baisse pas d'un coup du quart la dose de méthadone.

Cette méthadone sèche, en gélules, ne présente-t-elle pas plus de risques de mésusage, comme pour la buprénorphine ?

Les conditions de prescription pour la forme gélule sont très encadrées. Cette nouvelle galénique est destinée à des patients qui ont déjà un an de méthadone sirop et qui sont équilibrés sur le plan des addictions. On s'adresse ainsi uniquement

“ Il ne faut pas oublier que même sous forme gélule, la méthadone reste classée comme stupéfiant. ”

à des usagers inscrits dans un protocole. Un injecteur de buprénorphine ne pourra se retrouver du jour au lendemain avec des gélules de méthadone. Toute personne sous buprénorphine devra d'abord passer un an sous méthadone sirop avant de passer à la forme sèche. De plus, nous avons ajouté pour prévenir les risques d'injection un agent de viscosité dans le médicament, qui gélifie au contact de l'eau. La méthadone sèche est donc extrêmement difficile à injecter, au moins autant que la forme sirop. Certes, dans l'absolu, rien ne peut être totalement impossible à injecter. Si vraiment un usager manipule le produit pendant des heures en essayant de le diluer, peut-être réussira-t-il à s'injecter quelques milligrammes. Mais cela ne correspond pas à la pratique du

toxicomane, qui recherche une injection rapide et forte, pour répondre à un besoin compulsif.

À part le risque d'injection, un autre problème potentiel est le risque de disponibilité au marché noir. Il est clair qu'il est difficile de "dealer" des flacons de sirop, alors que des plaquettes de 7 gélules sont plus discrètes. Là aussi, le cadre de prescription permettra d'empêcher ces abus. Car il ne faut pas oublier que même sous forme gélule, la méthadone reste classée comme stupéfiant, ce qui est une grosse différence par rapport à la BHD. Quand un médecin doit délivrer un stupéfiant, il est beaucoup plus méfiant, de même que le pharmacien qui doit le délivrer. C'est d'ailleurs pour cela que la Mildt souhaitait passer la buprénorphine comme stupéfiant. De plus, il faut rappeler que les gens qui vont accéder à la méthadone gélule n'ont pas du tout le même profil que ceux qui détournent de la buprénorphine pour la revendre.

Il y a également le risque de surdose. Il est vrai que la méthadone est un médicament plus puissant que la BHD, et donc un peu plus dangereux. Le risque de surdose est important, surtout pour des gens "naïfs" aux opiacés (non dépendants) ou peu dépendants. Un usager de drogue substitué peut parfois être substitué avec 80 à

100 mg de méthadone par jour, alors que quelqu'un qui n'y a jamais touché peut mourir avec une dose de 60 mg. C'est pourquoi la gélule la plus dosée est à 40 mg. Elle est ainsi sous le seuil à risque de 50 à 60 mg, alors que l'on trouve des dosages de 60 mg en sirop. Nous

avons aussi fait un blister "childproof", qui rend impossible de sortir la gélule pour un petit enfant, à l'image des bouchons sécurisés pour la forme sirop.

“Nous souhaitons que la mise en place se passe bien, petit à petit, afin de pérenniser cette forme.”

Justement, pouvez-vous nous en dire plus sur les conditions de prescription très strictes de cette méthadone sèche ?

Effectivement, les conditions de prescription sont très restrictives. Les usagers devront non seulement être sous méthadone sirop depuis plus d'un an, mais ils devront aussi repasser par un CSST pour la première prescription. Or les trois quarts des gens sous sirop depuis un an sont pris en charge en médecine de ville. Le médecin qui les suit devra donc les envoyer vers un centre ou vers un praticien hospitalier pour un second avis concernant le passage sous méthadone sèche. C'est le médecin de CSST ou le praticien hospitalier qui donne sa délégation de prescription au médecin de ville. La délégation doit être renouvelée tous les 6 mois. Seuls les

patients qui sont prêts à retourner au CSST (et donc motivés) vont être demandeurs de cette nouvelle galénique. Cela va créer un premier filtre important. Et ce n'est pas le seul dispositif de contrôle extérieur de la prescription. L'arrêté de loi L. 164-2, demandé conjointement par le ministère, la DGS et la Mildt, prévoit que le médecin de ville mette sa prescription sous contrôle du médecin conseil et de la caisse dont il dépend, dans le cadre d'un contrat de soins.

Ces conditions de prescription ne vont-elles pas fortement limiter l'accès à cette forme ?

Nous sommes tout à fait pour ces conditions d'accès strictes à la forme sèche, car nous ne sommes pas dans une démarche d'explosion des ventes de méthadone gélules. Nous souhaitons que la mise en place se passe bien, petit à petit, afin de pérenniser cette forme. Car nous sommes conscients que la méthadone sèche peut être retirée du marché à tout moment en cas de problèmes et de détournements. Alors autant responsabiliser dès aujourd'hui le médecin, le pharmacien et le patient pour que tout se passe bien. Et peut-être qu'au bout de la première année, s'il n'y a pas de problème, on pourra faire tomber quelques barrières...

Aujourd'hui, l'image de la méthadone change et les prescriptions augmentent. Comment expliquez-vous ce phénomène ?

Quand je suis arrivé chez Bouchara, en 2000, la méthadone était considérée comme une solution de dernier recours, elle était associée aux vieux junkies malades du sida. Il fallait boire ce sirop debout devant l'infirmier qui récupérait impérativement le flacon... Il y avait un écart d'image important avec la BHD. Mais aujourd'hui, c'est effectivement en train de changer. D'abord, les patients sont sortis des centres, et sont traités en médecine de ville. Des injecteurs jeunes passent sous traitement de substitution par méthadone. On voit des gens qui après avoir fait n'importe quoi, sont demandeurs d'un cadre, d'un accompagnement tel que celui qui existe avec la méthadone. C'est pourquoi il y a de plus en plus de gens sous méthadone. Le produit bénéficie même d'une certaine forme de bouche à oreille entre usagers !

La méthadone gélules devrait participer à cette tendance. D'ailleurs, il y a déjà des usagers dans le nord de la France qui vont chercher de la méthadone sèche en Belgique, où elle est en vente en médecine de ville. Le pharmacien fait des préparations magistrales pour 28 jours. Et les patients payent de leur poche, car cela n'est pas pris en charge.



Après la méthadone sèche, quelles évolutions seraient nécessaires selon vous en matière de substitution, pour améliorer encore la prise en charge ?

De mon point de vue, l'offre de substitution sera complète quand il sera proposé de l'héroïne injectable. L'injection d'héroïne peut être utile pour ceux qui ne se stabilisent pas avec la méthadone et la buprénorphine. Dans ce cas, la mise sous héroïne permet de les réinsérer, et petit à petit de les amener à la méthadone. Mais bien sûr, il ne s'agit pas de distribuer aux usagers des doses d'héroïne sans contrôle. Là où des programmes existent, en Suisse, aux Pays-Bas, les prises d'héroïne se font uniquement en centre durant la semaine, et on laisse aux usagers 2 flacons de méthadone pour le week-end. De plus, il faut souligner que proposer une forme d'héroïne injectable est intéressant uniquement si les autres formes de substitution sont parfaitement disponibles. Cela ne sert à rien de mettre en place ce type de programme si les autres alternatives ne peuvent pas d'abord être proposées de manière accessible. Or, aujourd'hui, l'offre de substitution est très inégale en France. À Paris, il est facile de trouver de la méthadone, mais si vous vous éloignez un peu, cela devient très problématique.

“Autant responsabiliser dès aujourd'hui le médecin, le pharmacien et le patient.”

Et que pensez-vous des alternatives à venir, comme le Suboxone® ?

Il faut arrêter de tergiverser pour savoir s'il faut commercialiser le Suboxone ou non. Il faut le mettre sur le marché

et voir ce que cela donne. Si cela aggrave les choses, on le retire, si cela les améliore, on supprime le Subutex®, et si les deux ont des bénéfices complémentaires, on garde les deux ! Il n'y a qu'en le commercialisant qu'on saura si cela apporte réellement quelque chose, car les expériences des autres pays ne sont pas transposables. La France, c'est le pays du Subutex. Aucun autre n'a autant d'usagers substitués par la buprénorphine. Difficile donc de prédire l'effet de l'arrivée du Suboxone.

Mais le principal frein à sa mise sur le marché est sûrement d'ordre économique. Le Suboxone n'a probablement pas eu un niveau d'ASMR (amélioration du service médical rendu) élevé par rapport aux médicaments déjà existants (Subutex, buprénorphine générique et méthadone). Il n'améliore pas le service médical rendu, même s'il pourrait diminuer les mésusages de la buprénorphine seule. Les autorités de santé ont donc peut-être proposé de le rembourser à un prix correspondant au générique, et logiquement cela aurait pu ne pas intéresser Schering-Plough. Mais les choses devraient changer maintenant que le Subutex est concurrencé par les génériques. Aujourd'hui, avec la règle du tiers payant contre générique (les patients ne font pas l'avance de frais s'ils prennent les génériques), Schering va avoir tout intérêt à sortir le Suboxone pour espérer regagner ses parts dans un marché qui avoisine les 100 millions d'euros. Et si la Suboxone répond à ses attentes en matière de réduction des mésusages, cela rendra un réel service à des patients et aux professionnels de santé qui s'en occupent.

PROPOS RECUEILLIS PAR ALAIN SOUSA

De nombreuses questions se posent aujourd'hui sur le Suboxone®.

Quand va-t-il arriver en France ? Est-il amené à remplacer le Subutex ? Pour tenter d'y voir plus clair, Swaps a interrogé le Dr Alain Rimailho, directeur médical du laboratoire Schering-Plough.

Alain Rimailho

Swaps : Où en est la commercialisation du Suboxone ?

Dr Alain Rimailho : L'arrivée sur le marché du Suboxone dépend aujourd'hui des différentes étapes administratives après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Le dossier a été soumis à la commission de transparence, il passera ensuite par le comité économique des produits de santé pour fixer le prix. La commercialisation devrait intervenir dans le courant de l'année 2008. Il est normal que cela prenne du temps, car

le dossier technique était compliqué à monter. Nous voulions l'argumentaire le plus complet possible pour la France, car c'est un pays très particulier, dans lequel Subutex occupe une place importante.

Qu'apportera Suboxone dans l'offre de substitution ?

C'est un nouveau produit qui élargit l'offre de soins. On sait, et ceci a été clairement montré lors de la conférence de consensus de 2004, qu'il existe des mésusages et du

trafic de Subutex. Suboxone vient ainsi optimiser l'usage de la buprénorphine dont les bénéfices ont été bien démontrés en limitant son mésusage et son trafic. Il a donc les effets positifs souhaités notamment par les pouvoirs publics. Les bénéfices du Subutex (baisse de transmission du VIH, et à un degré moindre du VHC...) seront amplifiés et renforcés par Suboxone. Je ne dis pas qu'il sera amené à remplacer le Subutex. Il va se placer à côté, avec progressivement de plus en plus de prescriptions. Chez les patients pour lesquels on pense qu'il y a mésusage ou trafic, on pourra le prescrire. Mais, bien sûr, on reste dans un système ouvert, le but est de donner plus d'intérêt et de sécurité à l'usage de la buprénorphine.

“ Le but est de donner plus d'intérêt et de sécurité à l'usage de la buprénorphine. ”

Son utilité est mise en doute par certains usagers et médecins. Que leur répondez-vous ?

Effectivement, certains médecins ne voient peut-être pas les avantages du Suboxone, car ils considèrent que le mésusage et le trafic ne sont pas de leur ressort. Je pense qu'il faut prendre en compte le risque sanitaire que représente le mésusage. Il doit être une préoccupation des professionnels de santé. Et le trafic alimente le mésusage. Les produits détournés servent à être injectés ou associés à d'autres produits dangereux. Derrière le simple aspect trafic, il faut donc prendre en compte l'aspect de santé publique.

Certes, on ne dispose pas de données concrètes en France sur ce que le Suboxone peut réellement apporter pour réduire le mésusage. Mais on sait ce qu'il a pu apporter dans d'autres pays.

Si l'on regarde aux États-Unis notamment, où il est commercialisé (90 % des patients sont sous Suboxone et 10 % sous Subutex), on voit que le mésusage et le trafic sont limités. C'est un médicament qui permet donc bien de garder les patients stables sous buprénorphine et d'en limiter le mésusage.

Il y a également des critiques de gens qui se demandent à quoi ça sert et pour qui. Bien sûr, chez le patient qui est stabilisé, et pour lequel on ne s'inquiète pas d'un éventuel trafic, il n'y a pas de problème

et le Suboxone ne changera rien a priori. Mais il faut voir au-delà du patient et percevoir l'environnement

général. Un ancien toxicomane fréquente souvent d'autres toxicomanes, et donc il peut y avoir un risque de trafic. Avec le Suboxone, la valeur de revente est faible, ce qui limite les risques liés à cet environnement.

Pour les patients qui s'injectent de la BHD, le Suboxone devrait avoir un effet beaucoup moins prononcé, et l'on devrait constater une réduction de la vente à visée d'injection.

Il faut remettre le Suboxone dans le contexte. Avec l'arrivée de ce médicament, on ne va pas assister à un changement brutal. Ce sera plutôt une évolution progressive, au fil des mois, avec une augmentation régulière des prescriptions du médicament.

La mise sur le marché du Suboxone a-t-elle un rapport avec la concurrence du Subutex par les génériques ?

L'arrivée du Suboxone n'a rien à voir avec l'arrivée des génériques du Subutex. Il avait été développé bien avant l'arrivée de ceux-ci en France et la mise sur le marché à l'été 2008 intervient longtemps après l'arrivée des génériques.

Si les génériques ont de toute façon du mal à percer chez les toxicomanes encore plus que chez d'autres patients, il faut probablement y voir l'attachement à la marque extrêmement fort. Remplacer Subutex par le médicament princeps est pour cette raison probablement difficile en pratique.

Quelles autres évolutions dans l'offre de substitution sont-elles souhaitables ?

Suboxone associe à la fois l'agoniste et l'antagoniste morphiniques. En matière de substitution, on peut difficilement faire mieux ! Mais chaque nouveau produit, chaque nouvelle forme ont leur intérêt et élargissent le champ thérapeutique. Ces nouvelles présentations permettent de "profiler" de mieux en mieux le patient pour une prise en charge plus adaptée. Chaque nouveau produit mis à disposition est un progrès.

Ce qui pourrait évoluer aussi, ce sont les conditions d'accès au produit. Le système français est intéressant car il ne met pas d'obstacle à l'entrée des patients dans un système de prise en charge avec des contraintes très limitées. Aujourd'hui les conditions de prescription sont simples et permettent ainsi un large accès aux soins, pour les patients insérés. A priori, ses bienfaits sont évidents. Mais des adaptations pourraient être discutées à distance pour l'optimiser encore.

Un meilleur contrôle pour limiter la revente et le mésusage donne des résultats tangibles par le renforcement

Suboxone®
ne remplacera pas
le Subutex®



“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 Montevideo¹ 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.

¹ Institut Baron Maurice de Rothschild pour la recherche et le traitement des addictions