

Le sulfate de morphine est-il un bon médicament de substitution?

Maryse Lapeyre-Mestre
Pharmacologie Clinique

Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-
Addictovigilance de Toulouse



Contexte

- Traitements de substitution de la dépendance aux opiacés (TSO) : Prise en charge pluridisciplinaire, comportant un suivi médical encadrant la prise du produit de substitution
- Intérêt des TSO: diminution du risque d'infection par le VIH le VHB et le VHC, de l'achat d'héroïne de rue, de la prise d'autres produits psycho actifs, de l'activité criminelle, du risque d'overdose
- Plusieurs médicaments agonistes opiacés pouvant répondre à un objectif de substitution

Médicaments disponibles

- Méthadone
 - Agoniste des récepteurs opiacés μ
 - Utilisée depuis les années 60
 - Obtention de l'AMM en 1995 en France
- Autres médicaments
 - Buprénorphine : agoniste partiel des récepteurs μ / antagoniste des récepteurs kappa (AMM 1996)
 - LAAM (Lévo-alpha-acetyl-méthadol)
 - Héroïne
 - Codéine, Dihydrocodéine
 - Morphine
 - Par voie orale - sels de morphine à libération prolongée (SROM): Substitol® (Autriche) Skenan®, Moscontin®

Contexte

- Cadre réglementaire en France
 - Note émise par la DGS en 1996: Une dérogation peut être obtenue auprès du médecin conseil de l'Assurance Maladie en cas d'échec ou d'intolérance aux autres médicaments de substitution
- Problématique
 - Conditions entourant la prescription du sulfate de morphine à visée non antalgique floues
 - Hétérogénéité des pratiques en fonction des CPAM

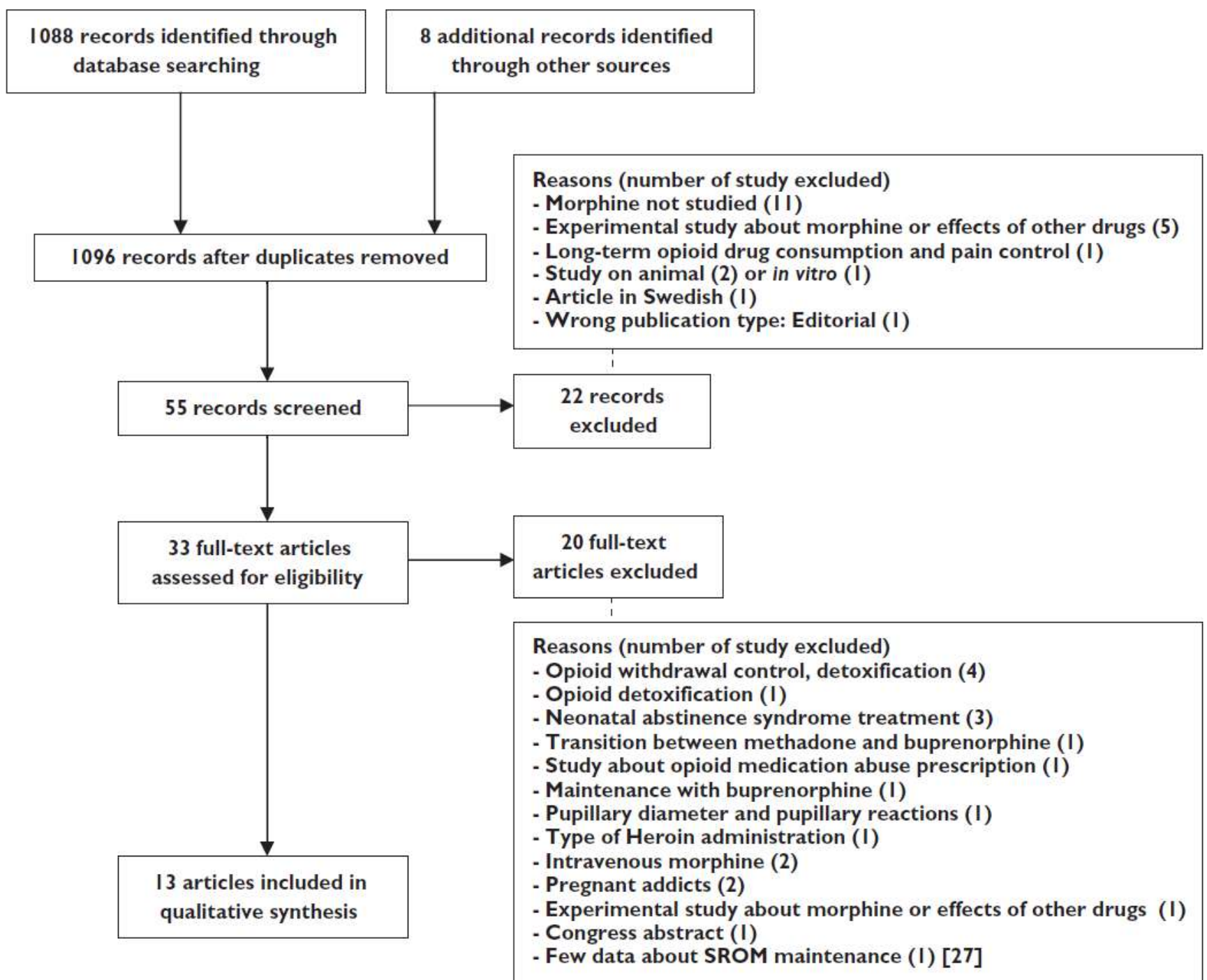
La morphine par voie orale est-elle intéressante pour le TSO ?

Matériel et méthodes

- Objectif
Evaluer l'intérêt de la morphine orale à libération prolongée pour le traitement substitutif de la dépendance aux opiacés
- Revue systématique de toutes les études disponibles sur le sujet
- Population d'étude: adultes présentant une pharmacodépendance aux opiacés (non inclusion des études concernant les femmes enceintes)
- Type d'usage considéré pour la morphine : TSO
- Critère de jugement
 - Principal : La rétention sous traitement substitutif
 - Secondaires: Qualité de vie, symptômes de manque, recherche de substance, consommation de substances illicites, effets indésirables

Stratégie de recherche bibliographique

Database	Research term
PubMed	<ol style="list-style-type: none"> 1. 'Randomized controlled trial' [Publication Type] OR 'controlled clinical trial' [Publication Type] OR 'comparative study' [Publication Type] 2. 'Buprenorphine' [Mesh] OR 'methadone' [Mesh] OR 'morphine' [Mesh:noexp] NOT 'analgesia' [Mesh] 3. 'Substance-related disorders' [Mesh] AND 'opiate alkaloids' [Mesh] 4. 1 AND 2 AND 3
Cochrane Database of Systematic Reviews	Morphine
Clinical trials.gov	(Morphine NOT analgesia NOT pain) AND Phase III IV
Cochrane Central Register of Controlled Trials	Morphine AND maintenance
Cochrane Drugs and Alcohol Group	Morphine – analgesia – pain
National Institute on Drug Abuse	Morphine AND maintenance
United Nations Office on Drugs and Crime	Morphine
European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction	Morphine



Résultats – Type d'études analysées

Type d'étude	Nombre d'études	Articles	Notes
Essai clinique randomisé avec groupe témoin (ECR)	1	2. Winklbaaur 2008 6. Eder 2005	Cross-over Même jeu de données pour les articles 2 et 6
Essai clinique avec groupe témoin (EC)	1	3. Mitchell 2006 8. Mitchell 2004 9. Mitchell 2003	Cross-over Même jeu de données pour les articles 3, 8 et 9
Etude prospective non comparative (EPNC)	5	1. Kastelic 2008 12. Georgi 2006 11. Kraigher 2005 10. Kraigher 2002 13. Rao 2005	-
Etude transversale (ET)	2	4. Giacomuzzi 2006 5. Giacomuzzi 2005 (1) 7. Giacomuzzi 2005 (2)	Même jeu de données pour les articles 5 et 7

Peu d'étude disponibles – Niveau de preuve modeste

Critère de jugement principal

La rétention sous TSO

Taux de rétention	n	Type d'étude / durée	Effet estimé – IC à 95%
6. Eder 2005	64	ECR / 7 semaines	Morphine : 84.4% (67.2% - 94.7%) Méthadone: 90.6% (75% - 98%)
11. Kraigher 2002	110	EPNC/ 3 semaines	Morphine: 93.6% (87.3% - 97.4 %)
1. Kastelic 2008	67	EPNC/ 4 semaines	Morphine: 80.6% (69.1% - 89.2%)
10. Kraigher 2002	67	EPNC/ 3 semaines	Morphine: 94% (85.4% - 98.4%)
12. Georgi 2006	20	EPNC/ 6 mois	Morphine: 95% (75.1% - 99.9 %)
13. Rao 2006	74	EPNC/ 4 semaines	Morphine: 44,6% (33% - 56.6 %)

**Des taux de rétention globalement séduisants...
mais pour des études non comparatives**

Critères secondaires

Critère de jugement **n** **Type d'étude / durée**

Qualité de vie

2. Winklbaur 2008 64 ECR / 14 semaines

11. Kraigher 2002 110 EPNC / 3 semaines

1. Kastelic 2008 67 EPNC / 4 semaines

12. Georgi 2006 20 EPNC / 6 semaines

4. Giacomuzzi 2006 240 ET

Symptômes de manque

6. Eder 2005 64 ECR / 7 semaines

8. Mitchell 2004 18 EC / 6 semaines

11. Kraigher 2002 110 EPNC / 3 semaines

1. Kastelic 2008 67 EPNC / 4 semaines

12. Georgi 2006 20 EPNC / 6 mois

4. Giacomuzzi 2006 240 ET

Recherche de substances


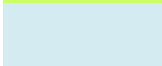

6. Eder 2005 64 ECR / 7 semaines

8. Mitchell 2004 18 EPNC / 6 semaines

11. Kraigher 2002 110 EPNC / 3 semaines

1. Kastelic 2008 67 EPNC / 4 semaines

12. Georgi 2006 20 EPNC / 6 mois

 Amélioration sous morphine
 Pas de différence sous morphine
 Moins bon résultats sous morphine

Critères secondaires

Critère de jugement n Type d'étude / durée

Utilisation concomitante de substance illicites

6. Eder 2005 64 ECR / 7 semaines

9. Mitchell 2003 14 EC / 6 semaines

11. Kraigher 2002 110 ECNC / 3 semaines

1. Kastelic 2008 67 ECNC / 4 semaines

12. Georgi 2006 20 ECNC / 6 mois

4. Giacomuzzi 2006 240 ET

Conduite automobile

5. Giacomuzzi 2005 (1) 40 ET

7. Giacomuzzi 2005 (2) 41 ET



Amélioration sous morphine

Pas de différence sous morphine

Moins bon résultats sous morphine

Effets indésirables (EI)

6. Eder 2005 64 ECR / 7 semaines

8. Mitchell 2004 18 EC / 6 semaines

1. Kastelic 2008 67 ECNC / 4 semaines

12. Georgi 2006 20 ECNC / 6 mois

Morphine 82% : douleurs dentaires, céphalées, constipation, syndrome pseudo-grippal

Méthadone 76% : douleurs dentaires, vomissements, céphalées, épigastralgies

Morphine effets indésirables moins fréquents et moins gênants

Amélioration du nombre d'effets indésirables dans le sous-groupe qui présentait des EI sous méthadone

Constipation (5 épisodes), Sueurs (1 épisode)

Discussion

- 530 000 patients sous MSO en Europe : 80% sous méthadone, 19% sous buprénorphine
- Substances utilisées en Europe ...

COUNTRY	METHADONE-SUBSTITUTION TREATMENT FIRST AVAILABLE	INTRODUCTION OF OTHER FORMS OF SUBSTITUTION TREATMENT (1)
Belgium	1997	No other substitution treatment given
Denmark	1970	LAAM and buprenorphine (1998) (2) (3)
Germany	1992	Buprenorphine (2000) (2) (3) and heroin (3) (4)
Greece	1993	No other substitution treatment given
Spain	1983	LAAM (1997)
France	1995	Buprenorphine (1996) (2)
Ireland	1992	No other substitution treatment given
Italy	1975	Buprenorphine (1999) (2) (3)
Luxembourg	1989	Mephenon® (1989) (2) and buprenorphine (2000) (2)
Netherlands	1968	Heroin (1997) (3)
Austria	1987	Buprenorphine (1997) and slow-release morphine (1998) (2) (4)
Portugal	1977	LAAM (1994) (2)
Finland	1974	Buprenorphine (1998) (2) (3)
Sweden	1967	No other substitution treatment given
United Kingdom	1968	Buprenorphine (1999) (2)

● Situation en Autriche

- Depuis 1987: TSO possible avec n'importe quel opiacé par voie orale utilisé pour le traitement de la douleur (Narcotics Maintenance Decree)
- Révision de ce décret en 1998
 - Méthadone: substance de premier choix pour le TSO
 - Morphine en cas d'effets indésirables importants, chez la femme enceinte ou chez les patients atteints par le VIH

● Utilisation dans d'autres pays

(Australie, Pays-Bas, Suisse, Royaume-Uni)

● Comparé à la méthadone et à la buprénorphine, très peu d'études disponibles sur le sujet

- Pas ou peu d'évaluation par essai clinique comparatif (alors que plusieurs études avec héroïne)
- Place dans la stratégie thérapeutique dans un contexte de disponibilité d'autres médicaments de substitution

Utilisation de la MOLP en tant que TSO en France

Enquête d'addictovigilance sur les médicaments à base de morphine
Réseau des CEIP - Addictovigilance - entre 1997 et fin 2008

- **Notification Spontanées (NOTS)**

- 458 NOTS dont 56 cas d'utilisation de la morphine comme TSO
- Skénan (40 cas), Moscontin (12 cas)
- Administration par voie IV chez 18 sujets
- Raison d'utilisation du SROM peu documentées
 - 13 cas d'échec d'un TSO par méthadone ou buprenorphine,
 - 4 cas de mésusage de Subutex
 - 10 cas sans élément relatif à un traitement antérieur par un autre TSO

- **OPPIDUM**

- 76,5% des patients inclus dans OPPIDUM en 2007 (n=3937) font l'objet d'un TSO
- Parmi eux, seulement 17 patients sont traités par morphine
- Voie orale dans 81% des cas

Conclusion

- Morphine par voie orale semble être une alternative séduisante pour le TSO
- Cependant, manque de données factuelles
 - Très peu d'études cliniques réalisées et disponibles
 - Qualité méthodologique hétérogène, mais globalement faible
- Des études cliniques devraient être réalisées pour déterminer dans le futur la place de ce type d'approche