

RÉSEAU DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ  
POUR LA PRÉVENTION DES ADDICTIONS

En collaboration avec l'OFMA  
(Observatoire Français des  
Médicaments Antalgiques)

23<sup>es</sup>  
RENCONTRES  
PROFESSIONNELLES  
DU **RESPADD**

19 et 20  
**JUIN 2018**  
LYON

MUSÉE DES  
CONFLUENCES  
86 Quai Perrache  
69002 Lyon



Usages, mésusages  
et addictions aux  
**ANTALGIQUES**  
**OPIOÏDES**

[www.respadd.org](http://www.respadd.org)



## Sommaire

<b>SESSION OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES MÉDICAMENTS ANTALGIQUES.....</b>	<b>4</b>
<b>OUVERTURE.....</b>	<b>4</b>
• Serge Morais, directeur général adjoint, ARS ARA .....	4
<b>TABLE RONDE OFMA / SARADOL.....</b>	<b>5</b>
• <b>Pharmaco-épidémiologie de l'usage des antalgiques en France.....</b>	<b>5</b>
• Chouki Chenaf .....	5
• <b>Différents profils des troubles liés à l'usage des antalgiques opioïdes .....</b>	<b>7</b>
• Benjamin Rolland.....	7
• <b>Sevrage ou substitution chez les personnes avec un trouble d'usage d'un antalgique opioïde.....</b>	<b>9</b>
• Philippe Lack .....	9
• Denis Baylot.....	9
<b>OUVERTURE DES 23<sup>ES</sup> RENCONTRES.....</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
• Anne Borgne, présidente du RESPADD .....	14
• Pr Nicolas Authier, Directeur de l'OFMA .....	14
• Nathalie Richard, directrice adjointe de la Direction en charge des médicaments en antalgie, stupéfiants et psychotropes de l'ANSM.....	15
<b>LA CLINIQUE, ICI ET AILLEURS.....</b>	<b>15</b>
• Todd Meyers.....	15
<b>DU MÉSUSAGE À LA PHARMACOSURVEILLANCE : QUELS RÉSULTATS.....</b>	<b>23</b>
• <b>Risques associés à l'usage hors AMM du Sulfate de Morphine.....</b>	<b>23</b>
• Célian Bertin .....	23
• <b>Mésusage du Fentanyl transmuqueux et transdermique.....</b>	<b>25</b>
• Valérie Gibaja / Juliana Tournebize.....	25
• <b>Décès liés aux antalgiques en France.....</b>	<b>27</b>
• Michel Mallaret.....	27
<b>TABLE RONDE ORGANISÉE EN PARTENARIAT AVEC LA SFETD.....</b>	<b>28</b>
• <b>Méthadone dans la douleur liée au cancer .....</b>	<b>28</b>
• Denis Baylot.....	28
• <b>Prise en charge de la douleur chez les patients traités par un médicament de substitution aux opiacés.....</b>	<b>29</b>
• Nicolas Authier.....	29
• <b>Recommandations de bon usage des antalgiques opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse. ....</b>	<b>30</b>
• Anne-Priscille Trouvin .....	31
<b>PRÉVENIR LE MÉSUSAGE ET RÉDUIRE LES RISQUES DES MÉDICAMENTS OPIOÏDES.....</b>	<b>33</b>
• <b>La place du pharmacien dans l'éducation à la santé des patients traités par antalgiques opioïdes.....</b>	<b>33</b>

• Bruno Revol .....	33
• <b>Le rôle du médecin généraliste pour prévenir les risques de mésusage des antalgiques opioïdes</b> .....	<b>35</b>
• Xavier Aknine.....	35
• <b>Comment informer pour réduire les risques associés à l’usage d’antalgiques opioïdes à visée récréative</b> .....	<b>36</b>
• Sébastien Parneix.....	36
<b>PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES / POURQUOI UNE CRISE DES OPIOÏDES EN AMÉRIQUE DU NORD ?</b> .....	<b>38</b>
• Michel Gandilhon .....	38
<b>DÉBAT : QUELLES LECONS TIRER DE LA CRISE SANITAIRE AMÉRICAINE ?</b> <b>40</b>	
• Anne Borgne, Présidente du RESPADD .....	40
• Pr Nicolas Authier, directeur de l’OFMA.....	40
• Pr Amine Benyamina, Président de la FFA .....	40
• Fabrice Olivet, directeur d’ASUD.....	41
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>42</b>
• Jérôme Salomon, directeur général de la santé .....	42

## SESSION OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES MÉDICAMENTS ANTALGIQUES

Président de séance : Pr Nicolas Authier, directeur de l'OFMA

### OUVERTURE

● **Serge Morais, directeur général adjoint, ARS ARA**

Serge Morais est heureux de livrer à l'assemblée quelques éléments de cadrage qui seront très largement explicités au cours des présentations et débats qui ponctueront ces deux journées consacrées aux usages, mésusages et addictions aux antalgiques opioïdes.

D'après les données de pharmacovigilance recueillies pour l'année 2017, en France, plus de 17 % de la population s'est vue prescrire dans l'année au moins un antalgique opioïde. L'âge médian est de 52 ans et 57 % des cas concernent les femmes.

Trois types d'indicateurs sont à la hausse. Ainsi, les prescriptions d'antalgiques opioïdes de rang 2, dits « forts », ont bondi de 120 % ces trois dernières années. Toujours en 2017, selon les données de l'ATIH (Agence technique de l'information sur l'hospitalisation), les intoxications accidentelles aux antalgies opioïdes ont été à l'origine de 7 hospitalisations par jour. En 10 ans, l'occurrence de ce motif d'hospitalisation a été multipliée par 3,7. Enfin selon les données du CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès), ces intoxications accidentelles seraient, en 2015, à l'origine de 4 décès par semaine, et ainsi en augmentation de 172 % en 15 ans.

Si le mésusage par les patients des antalgiques opioïdes prescrits découle d'une diversité de finalités, il peut surtout aboutir à une surdose. À cela il faut ajouter l'exposition volontaire de certaines catégories d'usagers à des opioïdes de synthèse achetés sur le *dark web* tel que le Fentanyl et les Fentanylloïdes de synthèse, 100 fois plus puissant que l'Héroïne. Les produits illicites exposent, leurs usagers à des overdoses mortelles. Une enquête du réseau d'addictovigilance sur ces substances a rapporté, en France, 16 cas d'overdose entre janvier 2015 et mai 2017. Au niveau mondial, des milliers d'overdoses ont déjà été répertoriées. Ainsi, aux États-Unis plus de 5 000 décès ont été comptabilisés depuis l'automne 2013 et plus de 655 au Canada, entre 2009 et 2014.

L'ARS a bâti, dans le cadre de la réforme du système de vigilance sanitaire, un réseau de vigilance et d'appui – le REEVA – pour coordonner l'activité des structures régionales et les trois centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances et l'addictovigilance. L'ARS appuie également le dispositif TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues) et le réseau de collecte SINTES de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies.

L'Observatoire français des médicaments antalgiques (OFMA), créé il y a un peu moins d'un an au sein du CHU de Clermont-Ferrand, a pour mission principale d'optimiser la pharmacosurveillance et la promotion du bon usage des antalgiques en complément des dispositifs actuels de vigilance précités. Il a également pour vocation d'identifier les signaux émergents et de les indiquer aux autorités sanitaires. Cette dimension préventive est essentielle au regard des données recueillies au niveau mondial. Les patients dits douloureux doivent pouvoir accéder de façon large et adaptée, mais aussi sécurisée, aux traitements antalgiques opioïdes.

L'ordre du jour de ces deux journées est riche de sujets se situant au carrefour de la douleur et des addictions, et Serge Morais est convaincu qu'elles seront utiles à l'ensemble des participants dans leurs pratiques professionnelles.

## TABLE RONDE OFMA / SARADOL

Discutant : Pr Maurice Dematteis, CHU de Grenoble

Pharmaco-épidémiologie de l'usage des antalgiques en France

Chouki Chenaf

OFMA, CHU de Clermont-Ferrand

Chouki Chenaf présente, en préambule, quelques éléments de contexte. Personne ne peut plus nier ou ignorer, aujourd'hui, la crise des opioïdes. De 2001 à 2013, l'usage d'antalgique opioïdes a plus que doublé dans le monde, surtout en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest et central et en Océanie. Aux États-Unis, le nombre de délivrances a été multiplié par 4 entre 1999 et 2013. Au Canada, les délivrances d'opioïdes forts ont augmenté d'environ 50 % entre 2005 et 2011. En Australie, elles ont quadruplé de 1990 à 2014. En Europe, si le Royaume-Uni est le pays où la consommation annuelle d'opioïdes est la plus élevée, la France occupe toutefois la quatrième place avec une progression de + 37 % des ventes d'opioïdes forts entre 2006 et 2015.

### L'usage des antalgiques opioïdes en France

La France s'orienterait-elle vers une situation d'une ampleur similaire à celle qui ravage aujourd'hui les États-Unis ? Un premier chiffre permet de mesurer la situation : en 2017, 17,3 % des Français, soit environ 12 millions de personnes, ont bénéficié d'une prescription d'antalgiques opioïdes. Entre 2004 et 2015, la prévalence de l'usage des antalgiques opioïdes a diminué de 9 % en France. L'usage des antalgiques opioïdes faibles a diminué de 12 %, alors que celui des antalgiques opioïdes forts a augmenté de 120 %.

Dressant un portrait socio-économique et clinique des patients concernés pour l'année 2017, on note que 57 % des usagers sont des femmes (avec un âge médian de 52 ans). Les principaux utilisateurs d'antalgiques opioïdes (forts ou faibles) sont âgés de 45 à 64 ans. 9 % des patients sont atteints d'une pathologie cancéreuse et 15 % d'entre eux souffrent de douleurs chroniques. Les comorbidités psychiatriques concernent 8,5 % des patients.

S'agissant plus spécifiquement des patients exposés aux opioïdes faibles, la diminution globale de la prévalence de l'usage entre 2004 et 2017 est principalement liée au retrait de l'AMM du Dextropropoxyphène en 2011. En effet, en 2004, les trois quarts des utilisateurs d'opioïdes faibles recevaient du Di-Antalvic®. Cette diminution n'a pas été totalement compensée sur cette période par l'augmentation des prescriptions des autres antalgiques faibles : + 103 % pour le Tramadol, + 124 % pour la Codéine et + 212 % pour la poudre d'opium.

Concernant les opioïdes forts, l'augmentation du nombre d'utilisateurs est liée en grande partie à l'Oxycodone dont la consommation a progressé de + 1 350 % entre 2004 et 2017. L'usage de la Morphine et du Fentanyl a progressé, sur la période, respectivement de + 22 % et + 71 %. Les patients exposés aux antalgiques opioïdes forts sont en majorité des

femmes (59 %) et sont, pour 50 %, âgés de plus de 65 ans. 26 % des patients sont atteints d'une pathologie cancéreuse et 43 % souffrent de douleurs chroniques. Les comorbidités psychiatriques concernent 16 % des patients.

Les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs d'antalgiques opioïdes (forts ou faibles) avec 87 % des ordonnances délivrées. Les chirurgiens dentistes (2,4 % des ordonnances) au deuxième rang sont suivis par les rhumatologues (2,1 % des ordonnances). S'agissant des opioïdes forts, les médecins généralistes restent, de loin, les premiers prescripteurs. En revanche, les rhumatologues occupent la deuxième place, suivis de près par les chirurgiens orthopédiques.

#### ■ Usage des opioïdes dans la population pédiatrique

Les mineurs représentent seulement 3 % des patients usagers d'antalgiques opioïdes en 2017, trois quarts sont âgés de plus de 12 ans. Un patient sur cinq a entre 6 et 12 ans. Malgré le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de la Codéine chez les enfants, plus de 15 000 ordonnances ont encore été délivrées en 2015 à des enfants de moins de 12 ans (contre 30 000 en 2012). Selon les données du Système national interrégimes d'Assurance maladie (SNIIRAM), le Tramadol représente près de 85 % des prescriptions d'antalgiques opioïdes faibles chez l'enfant. Sa délivrance a presque triplé chez les enfants de moins de 12 ans entre 2012 et 2015.

#### ■ Les patients douloureux chroniques non cancéreux

En 2015, 90 % des patients traités par un antalgique opioïde sur prescription n'avaient pas de cancer diagnostiqué. On note, depuis 2004, une augmentation significative de la proportion des patients traités par Oxycodone (+ 1 087 %) et une diminution de la proportion de ceux traités par Morphine (- 30 %).

#### ■ Le mésusage et le "nomadisme pharmaceutique"

Le comportement de "nomadisme pharmaceutique", ou "*doctors shopping*", est caractérisé par un chevauchement d'ordonnances, d'au moins un jour, rédigées par au moins deux médecins et délivrées par au moins trois pharmacies. Le nombre de patients pratiquant le "nomadisme pharmaceutique" a progressé de + 46 % entre 2004 et 2015. Ce phénomène concerne essentiellement les antalgiques opioïdes faibles. Les usagers sont, majoritairement, des hommes jeunes, dans une situation de vulnérabilité socio-économique. Les facteurs de risque associés à ce comportement sont les troubles mentaux, l'usage associé de Benzodiazépines anxiolytiques et l'usage préalable d'antalgiques opioïdes forts.

#### ■ Hospitalisations et décès liés à l'usage d'antalgiques opioïdes

Le nombre d'hospitalisations liées à une intoxication accidentelle aux opioïdes a été multiplié par 4 en 20 ans, passant de 704 en 1997 à 2 586 en 2017 (ce chiffre est toutefois vraisemblablement sous-estimé). On comptabilise aujourd'hui 7 hospitalisations en moyenne par jour. Le nombre de décès pour surdosage involontaire impliquant des opioïdes a presque été multiplié par 3 entre 2000 et 2015. Les trois quarts des patients décédés sont des hommes. 35 % des décès concernent des personnes ayant entre 34 et 54 ans.

Chouki Chenaf conclut sa présentation en soulignant que, contrairement à ce qui se passe aux États-Unis, la France ne fait pas face à une situation d'épidémie ou de crise sanitaire. En revanche, la prudence est aujourd'hui de mise. Bénéficiant de l'expérience nord-américaine, la France se trouve dans une situation où elle peut agir pour prévenir le risque lié aux opioïdes. Plusieurs types d'actions sont possibles et complémentaires, en vue notamment d'identifier les populations à risque et de dépister les différents facteurs de mésusage. Il

conviendra également d'améliorer et de renforcer l'information des usagers sur les risques encourus et de proposer des supports d'éducation multidisciplinaire à destination des étudiants, professionnels de la santé et pharmaciens, au bon usage des médicaments antalgiques opioïdes. Quelle que soit l'action envisagée, celle-ci doit être déployée en veillant toujours à maintenir une prise en charge optimale de la douleur et sans générer des comportements d'opiophobie chez les professionnels de la santé ou chez les usagers.

---

## ● Discussion

Le Pr Maurice Dematteis souligne plusieurs similitudes, au niveau épidémiologique, entre l'usage des antalgiques opioïdes et celui des Benzodiazépines. Loin de vouloir accabler les médecins généralistes, il rappelle qu'ils sont, dans les deux cas, les prescripteurs principaux. Il est vrai, toutefois, qu'ils sont en première ligne et font face à une forte demande. La question qui se pose aujourd'hui n'est pas tant celle des consommations à proprement parler – les prescriptions sont utiles aux patients et leur douleur doit être prise en charge par le corps médical –, mais de leur arrêt. Comme les Benzodiazépines, les antalgiques opioïdes sont des traitements symptomatiques (ils traitent le symptôme et non pas la cause). Les patients vont, à la lumière des phénomènes d'accoutumance et de tolérance qu'ils mettent en place, continuer la consommation de médicaments pendant de longues périodes tant que la problématique – la douleur ou l'anxiété, selon le cas – persiste. Non seulement les prescriptions au long cours ont souvent un intérêt thérapeutique limité (la faible efficacité sur une longue période des Benzodiazépines a été prouvée), mais elles favorisent bien souvent les mésusages.

Le Pr Maurice Dematteis s'étonne, par ailleurs, de la forte évolution de la consommation de poudre d'opium en France.

Chouki Chenaf indique qu'il s'agit, en quelque sorte, d'une spécificité française. Grâce, probablement, à un marketing très efficace, la Lamaline et l'Izalgie sont effectivement de plus en plus prescrits.

### 📍 Différents profils des troubles liés à l'usage des antalgiques opioïdes

● Benjamin Rolland

Centre hospitalier Le Vinatier, Bron

---

Benjamin Rolland rappelle que les profils d'usagers et les facteurs de risques varient en fonction des usages.

#### 📄 Les profils d'usage

L'usage prolongé de certains médicaments peut aboutir à deux principaux types de complications addictologiques, désignés ici sous les termes de « mésusage » et de « dépendance ». Le terme de « mésusage » désigne un comportement d'utilisation inappropriée du médicament. La « dépendance » désigne les processus de tolérance, c'est-à-dire l'accoutumance de l'organisme envers le médicament.

Les états de mésusage et de dépendance peuvent être présents de manière indépendante ou simultanée chez un patient. Benjamin Rolland distingue 5 situations cliniques.

- 📄 Situation 1 : La prescription d'antalgique opioïde est appropriée et respecte les RCP (résumés des caractéristiques du produit) et le cadre thérapeutique tel qu'il a été

évalué et approuvé par les autorités de santé, notamment en matière de posologie et de durée de traitement.

- Situation 2 : Les prescriptions au long cours (des semaines, des mois, voire des années) à doses stables peuvent induire une dépendance pharmacologique aboutissant à une perte progressive d'effet ou à la nécessité d'augmenter les doses pour conserver les mêmes effets, avec, secondairement, un syndrome de sevrage en cas d'arrêt ou de réduction trop rapide de la substance. Les symptômes de sevrage sont, généralement, proportionnels aux doses prescrites.
- Situation 3 : La dépendance est induite par une prescription maintenue au long cours à doses progressivement croissantes. Le prescripteur est conduit à augmenter les doses pour combattre l'effet de tolérance du patient.
- Situation 4 : La dépendance pharmacologique s'accompagne de comportements de mésusage ou d'abus de la part du patient, avec, en particulier des prises régulièrement inappropriées et anarchiques d'opioïdes.
- Situation 5 : Le comportement de mésusage ne s'accompagne pas d'une dépendance pharmacologique.

Ces différentes situations traduisent une hétérogénéité clinique qui illustre la complexité de la prise en charge des différents profils d'usages. Ceci d'autant plus qu'un même patient peut évoluer d'une situation à l'autre.

L'addiction, pour rappel, est la rencontre entre un produit, un patient et un milieu. Si on extrapole ce schéma aux antalgiques opioïdes, l'addiction est la rencontre entre un produit, un patient et un prescripteur. En effet, comme illustré précédemment, le rôle du prescripteur est fondamental. Ainsi, le pronostic du patient sera conditionné par la manière dont le prescripteur initie le traitement, éduque son patient, prévoit un arrêt et gère les premiers signes d'un symptôme de dépendance ou de mésusage. Les facteurs associés au mésusage sont souvent liés aux patients eux-mêmes (statut sociodémographique, comorbidités). En revanche, les facteurs associés à une prescription chronique sont liés à la pratique médicale; mais finalement, c'est le couple patient/prescripteur qui conditionne, à terme, le devenir addictologique du sujet.

#### ■ Les facteurs de risques des prescriptions chroniques

Le premier facteur de risque d'une prescription chronique est une prescription initiale inadaptée. On sait que les opioïdes ne sont pas adaptés à toutes les formes de douleur. Ainsi, les douleurs neuropathiques réagissent souvent mal aux traitements opioïdes. Un certain nombre de situations d'addiction sont ainsi le fruit de prescriptions au long cours non stabilisées. Certains patients souffrent toujours, dix ou quinze ans après l'initiation du traitement opioïde, ceci malgré des doses parfois très élevées.

Le deuxième facteur de risque est l'arrêt non anticipé. Ainsi, lorsqu'un traitement est initié, l'arrêt doit être anticipé avec le patient dans le cadre d'une bonne relation entre le médecin et le malade.

Le troisième facteur de risque est la pérennisation d'une prescription aux opioïdes initiée à l'hôpital. Une étude américaine a montré, à ce sujet, que 10 % des prescriptions d'opioïdes initiées dans les services d'urgences hospitalières sont inadaptées en termes de dose et/ou de durée. 42 % de ces prescriptions inadaptées aboutiront à une prescription chronique prolongée (dépassant 6 mois).

Plusieurs recommandations peuvent être formulées pour l'évaluation initiale d'une prescription d'opioïdes à visée antalgique. Il est recommandé, avant toute initiation, de :

- Vérifier que l'initiation d'un opioïde est adaptée au type de douleur rapportée ;

- connaître et rechercher les principaux facteurs de vulnérabilité de mésusage ;
- contractualiser les objectifs et les modalités de surveillance du traitement avec le patient.

#### ■ Les facteurs de risques de comportements d'abus

L'initiation d'un traitement doit s'appuyer sur un processus d'identification systématique de profils à risque de mésusage ou abus. Cette identification nécessite un interrogatoire rigoureux permettant de déterminer les éventuels facteurs de risques sociodémographiques. Une étude américaine a démontré que les patients les plus susceptibles d'adopter un comportement de mésusage ou d'abus étaient mâles, jeunes, blancs, pauvres et faiblement éduqués. Ce travail d'identification doit également porter sur les facteurs de risques psychiques et veiller, à ce titre, à identifier la présence passée ou actuelle d'antécédents psychiatriques. Ainsi, la dépression est un facteur de risque très important, sachant que le risque est proportionnel à la sévérité de la dépression. Enfin, le prescripteur doit identifier d'éventuels antécédents d'addiction. Le risque d'abus est multiplié par 6 chez les patients souffrants d'addiction.

---

#### ● Discussion

Le Pr Maurice Dematteis rappelle, s'appuyant sur une récente étude portant sur le suivi de 2 000 patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses, que l'un des principaux facteurs prédictifs d'un comportement de mésusage d'opioïdes est la consommation d'alcool. Plusieurs études montrent, par ailleurs, que 25 % des douloureux chroniques non cancéreux consomment de l'alcool à visée antalgique.

Benjamin Rolland précise, afin de lever toute ambiguïté dans ses propos, que les patients présentant des facteurs de risque ne doivent pas être exclus de la prescription d'antalgiques opioïdes.

Le Pr Maurice Dematteis abonde dans son sens. Ces patients doivent en revanche être correctement informés qu'il y a dans leur cas des facteurs de vulnérabilité qui nécessiteront une surveillance plus étroite. Les médecins généralistes doivent, à ce titre, être formés pour identifier les comportements de mésusage et, le cas échéant, les prendre en charge. Certaines stratégies peuvent être facilement mises en place par les médecins généralistes avant de solliciter les spécialistes.

#### ④ Sevrage ou substitution chez les personnes avec un trouble d'usage d'un antalgique opioïde

● **Philippe Lack**

Centre hospitalier de la Croix Rousse, Lyon

● **Denis Baylot**

Président de SARADOL, Saint-Étienne

---

#### ■ Le point de vue de l'addictologue

Philippe Lack observe, à partir de 2012, l'augmentation constante du nombre de patients pris en charge pour des dépendances aux médicaments opioïdes, au sein du CSAPA de l'hôpital de la Croix Rousse. L'unité est amenée à accueillir deux types de population : « les abuseurs/non douloureux » et les patients douloureux chroniques non cancéreux.

Les « abuseurs » sont majoritairement des adultes jeunes, souvent dans une situation de précarité. L'usage d'opioïde est souvent récréatif, mais les effets recherchés peuvent également être de l'ordre de la gestion du manque, des troubles de l'humeur ou du sommeil. L'usage concerne essentiellement des opioïdes de palier 3 (sulfate de morphine parfois associé à de l'héroïne). Les produits sont obtenus soit par prescription soit dans la rue. Si les usagers « abuseurs » ne sont pas dans le déni, ils ne sont pas toujours conscients des risques qu'ils encourent.

Les patients douloureux chroniques non cancéreux sont plus âgés et mieux insérés dans la société. Les effets recherchés sont essentiellement antalgiques, mais les opioïdes peuvent également être consommés pour gérer les troubles du sommeil ou l'anxiété et éviter le manque physique. Les opioïdes concernés sont, en règle générale, des antalgiques de palier 2 (codéine, tramadol), plus rarement des antalgiques de palier 3 (oxycodone, fentanyl, Sulfate de morphine). L'obtention peut se faire auprès d'un médecin ou d'un pharmacien. La majorité des patients sont dans le déni de leur addiction et ont peu conscience des risques.

Ces usagers étant, pour le CSAPA, des patients nouveaux, les équipes se sont efforcées de distinguer, au moment de l'accueil, les comportements de dépendance aux opioïdes de prescription (DOP) de ceux de mésusage des opioïdes de prescription (MOP).

Les caractéristiques cliniques de la DOP sont l'augmentation progressive des doses accompagnée de signes de sevrage. Les facteurs de risque sont des doses trop importantes et/ou des durées de prescription trop longues, voire des prescriptions hors recommandation ou inadéquates. Les principales complications sont la majoration des douleurs, les troubles du sommeil (dont les troubles respiratoires nocturnes) et la majoration des troubles psychiatriques (anxieux ou dépressifs).

Les caractéristiques cliniques du MOP sont des comportements de prises itératives de fortes doses et la recherche d'effets psychotropes (autres que l'effet antalgique initialement prescrit). Les facteurs de risques ont été rappelés précédemment par Benjamin Roland (antécédents personnels et familiaux addictologiques, antécédents psychiatriques ; facteurs sociodémographiques). Les principales complications du mésusage sont les décès par surdosage et la majoration des douleurs et des troubles psychiatriques.

Pour illustrer son propos, Philippe Lack présente un cas clinique. La patiente, prise en charge au CSAPA en ambulatoire à la demande du service de médecine interne de l'hôpital de la Croix Rousse, est une femme de 50 ans, divorcée. Elle a été hospitalisée pour un bilan de malaise, de lipothymie et d'hypotension dans un contexte de pathologies auto-immunes (hépatite auto-immune, sclérodermie avec syndrome de Raynaud, cirrhose biliaire primitive et insuffisance surrénalienne). La patiente souffre de douleurs chroniques très invalidantes avec des « pics douloureux » depuis 2010. Elle a bénéficié de divers traitements thérapeutiques : paracétamol codéiné pour commencer, remplacé par du tramadol. Plusieurs médicaments classiques – Lyrica®, Laroxyll®, Rivotril® - lui ont été prescrits ainsi que du Durogésic. On note que la patiente ne fume plus depuis 1997, ne consomme de l'alcool occasionnellement et ne présente aucun antécédent de consommations de produits illicites. Elle a été hospitalisée en 2004 après une tentative de suicide médicamenteuse dans un contexte de syndrome dépressif. En juin 2013, elle a un épisode de perte de contrôle sur sa consommation de benzodiazépine et de tramadol (dont elle augmente la dose à plus de 1 000 mg par jour). La même année, ses douleurs s'accroissent, conduisant les médecins à augmenter les posologies de fentanyl transdermique. Lorsqu'elle est admise au sein du CSAPA, la patiente a arrêté sa consommation de benzodiazépine et a réussi à stabiliser sa posologie de tramadol à 400 mg par jour. Elle souffre toujours de fortes douleurs malgré l'augmentation de la posologie du fentanyl.

Après consultation, les équipes du CSAPA identifient une situation mixte de dépendance et de mésusage aux opioïdes de prescription. Le traitement thérapeutique proposé poursuit alors trois objectifs : éviter le risque de récurrence de perte de contrôle avec le tramadol (symptomatique d'un mésusage), traiter une hyperalgie induite par le fentanyl et gérer la douleur chronique. La patiente se voit donc proposer un sevrage du fentanyl à doses régressives sur deux mois et en ambulatoire. Le tramadol a été maintenu pendant cette période puis a été remplacé, après l'arrêt complet du fentanyl, par une association de Buprenorphine et de Naloxone (Suboxone ® à 8 mg/jour), moins stigmatisant que la Méthadone. Les résultats sont très encourageants. La buprenorphine a prouvé son efficacité sur la douleur et la patiente est satisfaite et rassurée.

Pour conclure, Philippe Lack identifie trois situations distinctes.

■ Situation 1 : Situation de DOP isolé.

Cette situation ne relève pas, à priori, de l'addictologie. Le médecin doit cependant s'assurer de l'absence de mésusage. Le patient peut être orienté vers un centre antidouleur. Un sevrage régressif de l'opiacé concerné pourra lui être proposé. En cas d'échec, un nouveau opioïde à dégression plus facile sera prescrit.

■ Situation 2 : Situation de MOP isolé.

Un sevrage doit être systématiquement proposé. Une fois les différents facteurs de risques clairement identifiés, une démarche de substitution au traitement opiacé (TSO) est engagée avec le patient pour diminuer rapidement les signes de sevrage et réduire le *craving*.

■ Situation 3 : Situation mixte MOP et DOP.

Idéalement, la prise en charge doit être mixte et associer addictologie et algologie. Les équipes médicales font face à trois problématiques concomitantes : les douleurs résiduelles, la pertinence du maintien des opioïdes concernés et la gestion de la perte de contrôle et du *craving*. Un sevrage (éventuellement partiel) pourra être proposé. L'opioïde peut toutefois être maintenu dans un contrat renforcé (un contrat écrit et moral, passé entre le patient et le médecin, qui définit un nouveau cadre de prescription et de surveillance, plus strict que le précédent). Un traitement de substitution est prescrit (Buprenorphine pour les paliers 2 ou Méthadone pour les paliers 3).

Le Pr Maurice Dematteis fait observer que les perceptions sociétales de l'addiction et des traitements de substitutions sont encore très négatives. Ainsi, beaucoup de patients « substitués » font face à de nombreux stéréotypes et se plaignent d'être encore perçus comme des toxicomanes, autrement dit d'être stigmatisés. Il est plus que jamais nécessaire de sensibiliser les professionnels de santé et, plus globalement, la population sur la problématique des addictions aux médicaments antalgiques, notamment parce que la peur de la stigmatisation pousse certaines personnes à refuser de se faire soigner ce qui amène parfois à des retards de diagnostic et de prise en charge. Le cas clinique présenté par Philippe Lack est particulièrement parlant. En effet, la proposition de substitution par une association de Buprenorphine et de Naloxone, peu connue du grand public et des pharmaciens, facilite les prises en charge, car ce type de prescription est plus facilement accepté par les patients. Le Pr Maurice Dematteis rappelle, par ailleurs, que la finalité principale des stratégies thérapeutiques proposées doit être de restaurer l'autonomie fonctionnelle des patients. Ainsi, une prise en charge non pharmacologique (relaxation, thérapie cognitivo-comportementale, activité physique) peut être associée au traitement médicamenteux.

Le Pr Maurice Dematteis évoque ensuite la question du sommeil. On sait, aujourd'hui, que les troubles du sommeil ont un fort impact sur la douleur et inversement : la douleur altère la qualité du sommeil et le manque de sommeil exacerbe la douleur, physique ou psychique.

#### ■ Le point de vue d'un médecin de la douleur

Denis Baylot évoque le rôle physiologique du système opioïde endogène. Celui-ci n'intervient pas uniquement dans le domaine de la douleur et joue un rôle important dans de nombreuses fonctions biologiques. Il intervient dans la thymie, dans l'apprentissage et dans les mécanismes de mémorisation. Il intervient également sur les systèmes digestifs et respiratoires, dans l'activité sexuelle et dans la régulation des hormones du stress. Il a, par ailleurs, des effets sur l'appétit et la soif.

Une équipe de chercheurs de Seattle a mis en avant l'interrelation entre la douleur chronique et les phénomènes de récompense. Ainsi plutôt que d'avoir deux fonctions séparées (réduction de la douleur et stimulation de la récompense), il est fort probable que le système opioïde endogène a un rôle central dans l'intégration de la récompense et de la douleur dans l'objectif d'élaborer des comportements favorables au sujet. Ainsi, il nous aide à nous adapter à notre environnement. Le soulagement ressenti après une prise médicamenteuse peut être vu comme une forme de récompense. Or, les IRM fonctionnels ont permis d'avancer que le système opioïde endogène et le système dopaminergique de la récompense partagent des aires cérébrales communes, soulignant ainsi l'articulation entre le système opiacé et la régulation émotionnelle.

D'autre part, il a été démontré que le système opioïde endogène participe dans le domaine de la socialisation et joue un rôle important dans le phénomène d'attachement. Avec l'évolution, le système opioïde a élargi son champ d'action de la régulation de la douleur physique à la douleur morale et sociale liée à la séparation.

Que faire alors lorsque l'on donne un traitement opiacé à un patient ? Dans les cas de douleur aiguë, le premier effet recherché est de nature antalgique. Les médicaments ont, par ailleurs, un effet anti stress et euphorisant. Dans les cas de douleurs chroniques, les précepteurs sont confrontés aux phénomènes de tolérance et d'hyperalgésie. En effet, sur ce dernier point, les personnes qui prennent des morphiniques sur une longue période sont, paradoxalement, plus vulnérables à la douleur. Enfin, les traitements opiacés ont des effets secondaires sur la constipation, l'humeur (plutôt à tendance dépressive sur le long terme) et la libido. Le sevrage, notamment accidentel, peut s'avérer particulièrement violent (certains patients évoquent une sensation de « mort imminente »).

Fort de ce constat, Denis Baylot propose de comparer les effets des techniques de sevrage et de substitution. Le professionnel de santé est confronté, dans la pratique clinique, à plusieurs types de situations.

La première situation clinique concerne des sujets plutôt jeunes et masculins, souvent en fragilité sociale. Ils sont adressés, dans la majorité des cas, par leurs médecins généralistes pour la prise en charge d'un tableau douloureux chronique invalidant et pharmaco-résistant. La douleur est souvent très forte, et associée à des traitements morphiniques au long cours et à très forte dose (supérieur à 400 mg par jour).

La deuxième situation clinique concerne ce que Denis Baylot appelle les « piégés de la dépendance ». Ces patients bénéficient de prescriptions de Tramadol prolongées depuis plusieurs mois. Au bout de deux ou trois ans, ils réalisent qu'ils ne sont plus en capacité d'arrêter le traitement par eux-mêmes. Dans le cadre du cancer, certains médicaments sont prescrits aux patients pour traiter les douleurs séquellaires de la maladie. Au bout de

plusieurs années, il est impossible de dire si les prescriptions visent à traiter la douleur ou la tolérance.

Les médecins de la douleur prescrivent, dans la majorité des cas, un sevrage (en hospitalisation en ambulatoire). Les personnes reçues relèvent le plus souvent de la dépendance, plus rarement de l'addiction à proprement parler. Un bilan psycho-clinique est systématiquement proposé au patient pour interroger sa capacité au changement. Denis Baylot saisit l'occasion pour saluer le travail des psychologues, car ils apportent un appui important aux services de consultation sur la douleur chronique. Le patient se voit ensuite proposer une aide au sevrage. Les refus sont assez rares, les patients étant souvent conscients de la problématique à laquelle ils font face. Les molécules les plus utilisées sont la Kétamine ou l'Amitriptyline (plus rarement proposée, car moins facile à manier).

Les techniques de substitution sont moins connues des médecins de la douleur qui, de surcroît, ne disposent pas toujours des compétences requises pour engager une telle démarche. Ils connaissent en revanche la Méthadone (ses avantages comme ses limites) puisque celle-ci est souvent utilisée dans le cadre du traitement du cancer. Quoi qu'il en soit, les médecins peuvent toujours s'appuyer sur les compétences de leurs collègues addictologues.

---

## Discussion

Le Pr Maurice Dematteis aborde la question essentielle des complications respiratoires, peu évoquée lors des précédentes présentations. Bien souvent, les morphiniques induisent, à partir d'une certaine dose, des troubles respiratoires nocturnes (apnée centrale du sommeil). L'architecture du sommeil étant désorganisée (le cerveau est en hypoxie au cours de la nuit), les patients sont fatigués, anxieux, dépressifs et douloureux. La première réaction thérapeutique est, le plus souvent, d'augmenter les doses, or, cette augmentation ne résout pas le problème, bien au contraire, elle l'aggrave.

Denis Baylot est convaincu que les médecins de la douleur sont en partie responsables. Obsédés par la douleur – qui doit absolument être traitée – ils ont eu tendance à augmenter les doses sans réaliser que les morphiniques présentaient un effet seuil au-delà duquel, une augmentation de la dose n'entraînera plus d'augmentation de l'effet de la molécule.

Le Pr Maurice Dematteis rappelle que la même erreur a été commise avec la Benzodiazépine. Concernant le sevrage, il rappelle que si celui-ci peut être rapide et brutal pour les consommateurs de produits illicites, il doit être progressif pour les patients dépendants aux produits médicamenteux.

Denis Baylot confirme que certains patients éprouvent, suite à un sevrage trop brutal ou accidentel, des souffrances psychiques parfois intolérables.

Le Pr Maurice Dematteis souligne alors l'importance de prescrire aux patients un accompagnement non pharmacologique. Le sevrage est parfois déconseillé, car il implique fréquemment un risque de rechute.

Monique Gobert, du Centre hospitalier de Pontoise, s'étonne de l'utilisation qui peut être faite de la Kétamine, un produit hautement addictif, dans les démarches de sevrage.

Le Pr Maurice Dematteis précise que les protocoles sont très différents selon les centres. Toutefois, les prescripteurs évitent, dans la majorité des cas, les prescriptions au long cours. Les effets de la Kétamine sont évalués dès la première prise. Si la molécule ne répond toujours pas aux attentes au bout de la troisième ou quatrième prise, elle est abandonnée. Si

l'effet est avéré, les patients sont suivis et reçus en entretien tous les quinze jours. La vigilance est toujours de mise et les traitements à la Kétamine doivent être encadrés. Si la molécule est utilisée correctement, les patients peuvent en tirer bénéfice.

## OUVERTURE DES 23<sup>ES</sup> RENCONTRES

### INTRODUCTION

● **Anne Borgne, présidente du RESPADD**

Anne Borgne est très heureuse d'ouvrir, après une très belle matinée organisée en partenariat avec l'OFMA, les 23<sup>èmes</sup> rencontres du RESPADD. Ces journées annuelles rencontrent de plus en plus de succès comme en témoigne le nombre croissant d'inscriptions (280 au total pour la présente session !).

Le RESPADD, association Loi de 1901, a été fondé en 1996. Il regroupe 850 établissements adhérents. Au-delà de l'organisation de ces journées annuelles, il a pour mission de publier des guides à destination des professionnels de santé. Ces guides sont rédigés au sein de groupes de travail thématiques réunissant un panel de professions différentes œuvrant dans le champ des addictions. Parmi les dernières publications, Anne Borgne cite les guides « Chemsex » et « Urgences et addictions ». Le nouveau guide « Aide à la pratique des infirmiers en tabacologie » sera bientôt diffusé, appuyé par la tenue à Paris, le 15 octobre prochain, d'un colloque organisé en partenariat avec l'association francophone des infirmières en tabacologie et en addictologie (AFIT&A).

Depuis 6 ans, le RESPADD participe, avec le soutien de l'ARS, à un programme de recherche-action en région Auvergne Rhône-Alpes. Anne Borgne saisit l'occasion pour remercier Mme Dominique LEGRAND et Mme Marion SALESSES pour le soutien qu'elles ont apporté à ce projet de Formation conjointe d'infirmiers(ères) scolaires et de professionnels des consultations jeunes consommateurs (CJC) à l'entretien motivationnel et au repérage par la dep-ado.

L'objet de cette journée est de permettre la rencontre de professionnels issus d'univers différents. Ainsi, les débats de la matinée, ont permis de réunir un addictologue et un médecin de la douleur, deux professions qui, paradoxalement, n'ont que très rarement l'occasion de se rencontrer.

Anne Borgne remercie ensuite les partenaires de ces rencontres : la Société française d'étude et de traitement de la douleur, le Réseau français d'addictovigilance, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la Direction générale de la santé, l'institut Analgésia et l'Observatoire français des médicaments antalgiques.

● **Pr Nicolas Authier, Directeur de l'OFMA**

Le Pr Nicolas Authier présente l'OFMA. L'observatoire a pour missions principales de participer à la pharmacovigilance, de promouvoir le bon usage des médicaments

antalgiques en France et de maintenir un accès large et adapté aux traitements pour les patients douloureux.

● **Nathalie Richard, directrice adjointe de la Direction en charge des médicaments en analgie, stupéfiants et psychotropes de l'ANSM**

---

Nathalie Richard remercie le RESPADD et l'OFMA pour l'organisation de ces journées consacrées à un sujet d'importance pour les autorités sanitaires et l'ANSM.

L'amélioration de la prise en charge de la douleur constitue une priorité de santé publique en France et a fait l'objet d'une succession de plans d'action déployés depuis 1998 pour rattraper les retards pris dans ce domaine par rapport aux autres pays européens, notamment le Royaume-Uni et l'Espagne.

La situation aux États-Unis est particulièrement dramatique. Des millions d'Américains sont aujourd'hui dépendants aux antalgiques opioïdes. Si la France est loin d'avoir atteint ce niveau d'alerte, plusieurs signes (augmentation des cas de mésusage et de surdoses mortelles) invitent à la vigilance. Toutefois, certains éléments de la réglementation française permettent aux autorités sanitaires de se montrer, toutes proportions gardées, relativement optimistes. Ainsi, plusieurs mesures ont été mises en place pour sécuriser l'utilisation des opioïdes. La prescription et la délivrance s'appuient, pour commencer, sur un cadre particulièrement réglementé. De surcroît, plusieurs réseaux (réseau français d'addictovigilance et OFMA entre autres) s'efforcent de recueillir toutes les données disponibles sur les cas de mésusages ou de dépendances aux opioïdes. Le système de veille mis en place est unique au niveau européen et mondial. Enfin, la réglementation française sur la publicité constitue un véritable garde-fou contre le détournement et l'abus des antalgiques opioïdes. On a vu, à ce sujet, que l'industrie pharmaceutique était largement responsable de l'épidémie américaine, la publicité faite pour les différents produits mis sur le marché, à la fois auprès des professionnels de santé et du public, ayant favorisé l'explosion des prescriptions d'opioïdes.

Le 11 mai 2018, une Commission des stupéfiants s'est réunie, sous l'égide de l'ANSM, pour rappeler les recommandations pour un bon usage des antalgiques opioïdes et identifier les différentes pistes d'actions possibles, parmi lesquelles l'identification des populations les plus sensibles aux mésusages et l'information/formation des professionnels de santé (auxquelles ces deux journées contribuent évidemment).

## LA CLINIQUE, ICI ET AILLEURS

Discutant : Jean-Bernard Caillet, Hospices Civils de Lyon

● **Todd Meyers**

Associate Professor of Anthropology, NYU Shanghai

---

Todd Meyers' talk revisited *The Clinic and Elsewhere* as well as reflected on the opioid crisis in the US. He posed the question of how many ways can the same story be told? His question also implied a limit to the truth of each story, that with each new version a little of the core truth is eroded.

Todd Meyers said it could be asked whether the story of the opioid epidemic answers this question. Having started to follow a group of teenagers who were abusing opioids a few decades ago, he found it hard to imagine the current magnitude of the crisis or how it entered

the public sphere. This was a study of the geography of addiction and how it was lived, from jail and the clinic to an assortment of places that they called home. They made progress in residential treatment only to backslide as they struggled against a system of medical care that could not decide whether they were addicts, patients or criminals.

The book, published in 2006, occupies a space somewhere between philosophy and anthropology and tells the story of a small group of teenagers who abused a combination of heroin and prescription painkillers, along with other drugs. One of the book's key arguments was that the activities and ways of thinking in the clinic bleed into the social space, and vice versa.

Everyone followed in the book had been treated with buprenorphine for withdrawal and replacement, which at the time was quite new. The book traces the development and approval of the therapy and looks at the experiential aspects of being a patient, as well as how the success and failure of medical intervention are seen and valued. Part of the book is a history of the drug and its transformation from an analgesic used to treat mild to moderate postoperative pain to a leading treatment for opioid dependency. The drug was not an instant success, but was found to be safer, and as effective as, existing treatments in trials.

The initial entry point to the topic was the fact that adolescents were central to the rationale for Subutex and Suboxone, the drugs developed by Reckitt Benckiser, as they were identified as a new and growing treatment population. It was argued that this drug was particularly good for treating drug dependency where addiction was fairly new, but little was in fact known about its effectiveness in this regard. However, there was anxiety about the widespread abuse of narcotic analgesics.

The adolescents followed in the book were diverse in terms of ethnicity, socioeconomic status, age and experience of addiction, as well as their views on treatment and recovery. Ultimately, it was impossible to generalise about these areas, and even after three years of detailed research, it was difficult to capture the complexity of the issue. However, the book makes a case for the essential universality of addiction while accounting for the depth and density, as well as specificity, of the experience.

Despite expectations of character development or a narrative arc, the 'cases' did not go anywhere or unfolded in a way that did not make for good storytelling, so that was how they were written. One strange aspect about buprenorphine was the haste with which positions were established so soon after approval, the only question asked being whether it was a good or a bad drug. However, the complexities in the lives of the individuals receiving the therapy tended to muddle easy conclusions. The book did not ask whether it was good or bad but how it changed or shaped addiction and treatment for these teenagers.

The picture of the adult addict in the US has been widened and sharpened in the US in recent years, and empathy and obligation has grown in train with this. However, the picture of the dependent adolescent has not evolved in the same way, even 10 years after the study.

However, Todd Meyers asked if the story is the same as a decade ago, or even two or three years ago? He replied that there are multiple versions, the easy availability of narcotic analgesics and a market flooded by pharmaceuticals being one of these. States and municipalities have begun to sue the makers of opioid-based drugs, Purdue Pharmaceuticals being a notable instance of this. Legal action is being pursued under the Deceptive Trade Practices Act, specifically targeting their aggressive sales practices. Purdue had also falsified its addiction prevention and treatment programmes.

Another version is the easy availability of drugs, such as Fentanyl, from overseas makers, most notably China. The foreignness of the drug has emerged in much of public discussion,

and these stories are not restricted to US media, but are part of a much wider discourse around markets and globalisation.

Todd Meyers discussed what had also emerged is an effort to show the diversity of the epidemic, both in terms of its diversity and its drivers, along with its scale. There is a concern to expose the harm of drugs among journalists, and the impacts of these drugs on communities has been documented repeatedly and extensively.

However, an epidemiological picture has also emerged, and statistical documentation in this case is crucial. While the epidemic has affected African-Americans and Latinos in greater numbers, attention has focused steadily on Caucasians. This is not the first time race and ethnicity have counted towards what is considered of value as a health concern. While there has been an increase in opiate abuse among working- and middle-class Caucasians, but a better understanding of the visibility of an epidemic requires understanding what draws and sustains this focus.

Regarding where this leaves the conversation about addiction, the lack of uniformity of the epidemic, in other words, the disproportionate disease burden and much higher rates of overdose death among Blacks and Latinos in the US are grounds for re-examining how the crisis is represented. This is not an epidemiological failure but a question of what counts and who decides what counts.

In conclusion, Todd Meyers said it can be asked whether the efficacy of one treatment over another pales in the light of the recent crisis? What use is documenting care in spaces far away from the clinic or hospital but central to the reality of these medical environments? He believes there is a need to access worlds often talked about but rarely seen. There is still a need to push against certain representations of the current crisis, as the experiences of those affected can so easily become hidden. Everyone should also be critical of the value of stories, because not all stories are the same and telling is not neutral.

Todd Meyers asked how would such a study be conceptualised today? What challenges would it face and what concerns would it abandon? The focus on pharmaceutical development would probably change to one on distribution and availability, but the tension between addicts and treatment remains. What knowledge do these patients now have, and how has their level of sophistication grown? The opioid crisis continues to change and grow, and the world changes with it, but much has to be done to shape that change for the better.

La clinique, ici et ailleurs (première partie)

Pr Todd Meyers, anthropologue, New York University–Shanghai

Combien de versions différentes peut-on donc donner de la même histoire ? Voilà une préoccupation avec laquelle j'ai grandi. Une telle question met en évidence les limites de l'imagination de ceux qui (se) la posent. En même temps, elle présuppose qu'il y aurait un nombre limité de manières de raconter quelque chose, ne serait-ce que parce que le public auquel on s'adresse finira bien par en avoir assez.

J'ai, pour ma part, commencé à me demander si la manière dont on parle de l'épidémie d'opioïdes qui sévit actuellement aux États-Unis ne pourrait pas, justement, permettre de répondre à cette question : combien de fois peut-on raconter la même histoire, mais de manière différente, avant qu'on épuise le nombre de versions possibles et qu'on perde de vue la vérité, ou plus précisément, qu'on se retrouve avec une vérité sans contenu, sans plus de centre de gravité. On aurait alors affaire à une histoire, celle de cette épidémie, qui aurait été racontée de manière différente à de si nombreuses reprises, et sous des variantes toutes aussi inédites, qu'on en serait arrivé à épuiser les possibilités de dire les choses encore autrement. On peut alors se demander : combien de versions différentes de l'épidémie d'opioïdes qui sévit aux États-Unis peut-on donner ?

Quand, il y a une dizaine d'années maintenant, j'ai commencé à suivre un petit groupe d'adolescents consommateurs d'opiacés, on ne pouvait suspecter ni l'ampleur qu'allait prendre, à peine une décennie plus tard, la crise des opioïdes aux États-Unis, ni la manière dont celle-ci allait faire irruption dans le débat public. En tant qu'anthropologue de la médecine, je m'étais à l'époque concentré presque exclusivement sur la vie et la trajectoire de ces douze adolescents, à mesure qu'ils passaient d'un centre résidentiel de désintoxication pour personnes dépendantes, à l'une ou l'autre des institutions du système pénitentiaire pour mineurs, et vice et versa.

Il s'agissait d'établir une géographie de l'addiction et de son traitement, tels que ces jeunes gens les vivaient : depuis le centre de détention, le tribunal ou encore le centre de traitement, jusque dans tous les endroits qu'ils considéraient comme leurs « chez-eux ». Je les ai vus faire des progrès pendant leurs séjours au centre, pour mieux faire machine arrière et retomber dans l'addiction presque aussitôt qu'ils en sortaient. Ils luttait et se débattaient, dans et contre un système de soins dont les représentants ne savaient jamais s'ils devaient les considérer comme des toxicomanes, des patients, des criminels, ou encore autre chose qu'il aurait fallu définir. Je les vus remonter la pente, encore et encore, dans un contexte où on exigeait d'eux des choses que, en tant que jeunes ou qu'enfants, ils n'avaient nullement les moyens de faire ou de donner – des choses qu'on n'aurait en fait jamais dû exiger d'eux, tout simplement.

J'ai rencontré la plupart de ces jeunes pendant qu'ils étaient dans un centre de traitement dédié à la prise en charge de ce type de problèmes, à Baltimore. À l'intérieur de ses murs, on comprenait assez vite que l'essentiel du traitement reposait sur l'adoption et la culture d'une certaine morale.

J'ai pris sur moi de suivre ces jeunes au fil de leurs déplacements, pendant une assez longue période de temps, afin de me faire une idée des formes que l'addiction et son traitement prenaient dans leurs existences

Il s'est avéré que des univers que j'avais d'abord crus complètement distincts les uns des autres ne l'étaient en réalité pas vraiment : d'une part, il y avait un environnement dans lequel régnaient la discipline et la maîtrise de soi, le contrôle et la régulation ; celui-ci s'opposait en apparence et d'autre part à un environnement extra-institutionnel, où s'exerçaient d'autres sortes de pressions et de violences, mais où l'on pouvait aussi trouver d'autres types de plaisirs.

L'une des principales thèses que j'avais dans ce livre est la suivante : en réalité, pour les jeunes que je suivais, ces univers n'étaient pas du tout séparés ou indépendants l'un de l'autre. Bien au contraire, les manières d'agir et de penser comme on le faisait au sein de l'espace « clinique » contaminaient largement cette chose appelée « la sphère sociale », et réciproquement.

Voilà une des raisons pour lesquelles ce livre a pour titre La clinique et ailleurs : c'est cet ailleurs de l'addiction et de son traitement qui a attiré mon attention, ainsi que la manière dont cet ailleurs exerce son influence sur la sphère clinique, que ce soit sous la forme de représentations ou dans le contenu des actes eux-mêmes, et ce, aussi bien chez les patients que chez les cliniciens.

Aux côtés des jeunes, l'autre personnage principal que le livre met en scène est la buprénorphine. J'ai suivi le déroulement du processus de traitement, d'abord pendant le séjour au centre, puis une fois de retour à la maison, ou la prise en charge dans d'autres institutions.

Ce livre porte donc sur de jeunes gens sous traitement, et sur la nouvelle thérapie médicamenteuse en même temps..

Chacun des jeunes sur lesquels portait mon étude a reçu comme traitement un médicament combinant buprénorphine et naloxone (Suboxone). Je les ai ensuite suivis jusqu'à ce qu'ils ne soient plus des adolescents, jusqu'à ce qu'ils meurent ou déménagent ailleurs, ou tout simplement qu'ils en aient assez de me parler.

C'est à cet endroit, le nulle part, l'ailleurs – un endroit qui échappe aux regards, mais qui est pourtant bien présent dans l'imaginaire des cliniciens, des décideurs politiques et du public dans ses inquiétudes – que se trouve l'histoire de l'addiction chez les adolescents. Une partie de l'ouvrage présente ainsi une histoire que celles et ceux qui travaillent aujourd'hui en médecine des addictions connaissent bien : celle d'un médicament (la buprénorphine) et de son évolution, du statut d'antalgique peu connu et qu'on utilisait essentiellement pour la prise en charge des douleurs post-opératoires légères à modérées, à celui, par la suite, de traitement de première intention pour la dépendance aux opioïdes partout dans le monde.

Il n'y a pas là de hasard : Baltimore était la ville dans laquelle les chercheurs en lien avec l'hôpital Bayview (appartenant à l'Université Johns Hopkins) ont conduit la majorité des premiers essais cliniques sur ce médicament, auprès d'adultes dépendants à l'héroïne à la fin des années 1970. S'en sont suivies des dizaines d'années d'essais et des dizaines d'années d'efforts au terme desquelles ce produit a obtenu son approbation et son autorisation de mise sur le marché comme traitement contre la dépendance aux opioïdes.

Ce médicament est loin d'avoir connu un succès immédiat, mais des études ont mis en évidence qu'il était aussi efficace que les autres médicaments existants, qu'il était plus sûr (entraînant notamment moins de risques d'épisode de détresse respiratoire, etc.), et surtout, qu'il se prêtait beaucoup moins facilement aux abus ou aux usages détournés, ce qui était devenu le principal problème que l'on avait à ce moment-là avec la méthadone.

Nancy Campbell et Anne Lovell ont publié, dans *Annals of the New York Academy of Sciences*, ce qui constitue à mes yeux la meilleure étude sur l'histoire de la buprénorphine comme traitement contre la dépendance aux drogues. Il va sans dire que la trajectoire de la buprénorphine au cours du temps a été rien moins que linéaire.

Comment se fait-il en effet qu'une entreprise, qu'on connaissait surtout pour ses produits d'entretien ménager, a finalement réussi à se hisser au premier rang mondial dans le domaine de la pharmacothérapie pour le traitement des addictions ? Comment se fait-il que, par quelque législation sibylline, la libre concurrence n'ait pas pu jouer dans un tel marché ?

Et enfin, comment se fait-il qu'en dépit de multiples échecs au départ, ce médicament ait fini par être approuvé pour le traitement des addictions ? Pour cela, il a fallu réussir à le faire réinscrire à l'agenda de la U.S. Drug Enforcement Agency (l'équivalent de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament en France), et obtenir l'accès à des espaces cliniques qui étaient jusque-là exclus pour des raisons réglementaires (à savoir les cabinets médicaux privés, où le traitement pouvait être prescrit par des non spécialistes). Comment tout ceci a-t-il été possible et s'est effectivement réalisé au cours des années qui ont précisément tout juste précédé l'épidémie actuelle d'opioïdes aux États-Unis, comme si cette crise avait été d'une manière ou d'une autre anticipée, mais aussi, en un sens, provoquée ?

Toute cette histoire est fascinante à bien des égards, et mon livre ne se concentre que sur quelques-uns des détails de son développement. Ce qui m'a amené à m'intéresser à ce sujet, c'est le fait que les adolescents, comme catégorie de population, ont joué un rôle moteur dans le processus qui a finalement abouti à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du Subutex et de la Suboxone (ces deux médicaments contenant de la buprénorphine ont été développés par Reckitt Benckiser Pharmaceuticals). La chronologie des événements est effectivement assez intrigante.

On a vu dans les adolescents une nouvelle classe de population susceptible de bénéficier de ce traitement, et dont le nombre de membres ne pouvait aller qu'en augmentant (« une population à risque en pleine expansion »). On a alors argué du fait que ce médicament était particulièrement efficace pour traiter la dépendance chez les personnes pour qui la consommation d'opioïdes était encore assez récente (par opposition aux adultes toxicomanes qui en consommaient en général depuis bien plus longtemps). En vérité cependant, on n'en savait encore que très peu sur l'efficacité à court et long termes de ce médicament pour cette classe d'âge.

De fait, il n'y avait pas beaucoup de données ni d'études permettant d'étayer réellement cette affirmation. En revanche, il y avait dans l'opinion publique une anxiété croissante concernant l'usage détourné et les abus d'antalgiques et de narcotiques. Ce qui a attiré ma

curiosité, c'est la manière dont la rhétorique qui s'est développée autour du succès de la buprénorphine a souvent coupé l'herbe sous le pied de la recherche scientifique proprement dit. Et on pouvait en dire autant des arguments employés par ceux qui s'opposaient à son utilisation.

Qui donc constituait cette nouvelle population grandissante de consommateurs d'opioïdes ? Les adolescents que j'ai suivis étaient différents les uns des autres, non seulement en termes d'origine ethnique, de statut socio-économique, et de classe d'âge (certains n'avaient pas plus de quatorze ans au début de l'étude), mais aussi du point de vue des différentes manières dont les uns et les autres en étaient venus à consommer et à développer leur dépendance, ainsi que du point de vue de ce qu'ils pensaient les uns et les autres du traitement et de la guérison.

Et de la même manière qu'il était difficile de les classer dans l'une ou l'autre des catégories habituellement appliquées aux patients souffrant d'addictions, il était difficile de leur assigner un statut en termes d'âge, puisque la plupart d'entre eux passaient précisément de l'enfance à l'âge adulte. En fin de compte, il m'a semblé tout simplement impossible d'établir quelque généralisation que ce soit concernant leur expérience de l'addiction.

Je ne me lancerai pas ici dans une tentative pour établir des liens entre l'addiction aux drogues (et sa prise en charge thérapeutique) telles qu'on peut les trouver aux États-Unis et en France. Chaque pays a ses propres règles en matière de politiques de santé, pour le meilleur et pour le pire, et dans les deux cas, on s'efforce comme on peut de concilier les aspects médicaux et légaux qui entourent le problème de la consommation et de la dépendance aux drogues. Il y a déjà des anthropologues qui ont travaillé et proposé des analyses convaincantes et intéressantes au sujet des addictions en France.

Il reste que ce que j'essaie de défendre dans ce livre est l'idée que du point de vue anthropologique, il y a quelque chose d'universel dans le phénomène de l'addiction, dont il s'agit de saisir la nature et qui doit pouvoir expliquer la profondeur, l'intensité, ainsi que les particularités que peut revêtir son expérience individuelle. Les douze adolescents que j'ai suivis étaient des enfants, et d'une manière ou d'une autre, les opioïdes ont fait irruption dans leurs vies d'enfants. J'ai fait leur connaissance alors qu'ils avaient eux-mêmes déjà rencontrés les opioïdes, et j'ai travaillé des années pour réussir à retracer les chemins tortueux et les détours qu'ils avaient empruntés, et pour ensuite identifier les voies inattendues dans lesquelles ils avaient déjà parfois commencé à s'engager.

J'ai choisi d'utiliser une lentille grossissante plutôt que de chercher à donner un panorama ou une perspective de type macroscopique sur le phénomène de l'addiction aux opioïdes, aux États-Unis. Il me semble si j'avais adopté une perspective plus large, j'aurais été incapable de saisir certains traits caractéristiques de l'expérience du traitement de la dépendance aux opioïdes : non seulement, par exemple, les singularités des différents environnements, mais aussi la manière dont certains éléments, au sein de ces environnements, étaient choisis, manipulés, combinés, déformés et transformés par les acteurs individuels.

Voilà qui, je pense, explique en partie le fait que je me sois particulièrement intéressé à ce qui se passait « entre » les différents événements, entre l'incarcération et l'entrée en cure de désintoxication, entre le temps de la consommation et celui de la guérison, entre des endroits ou des états qui n'ont pas forcément de lien avec l'un ou avec l'autre. Il y a là une sorte de devenir qui ne cadre pas avec la manière dont, normalement, on est censé cheminer entre ces différents environnements et les penser. Cependant, il ne faut pas croire que quoi que ce soit comme une intimité se serait développée entre ces adolescents et moi.

Je n'avais nullement l'intention de recueillir des confidences ou autres informations indiscrettes sur ces jeunes toxicomanes en état de détresse, et je n'ai jamais considéré qu'il y avait de la complicité entre nous. Je me souciais d'eux d'une autre manière, ma préoccupation étant de m'assurer qu'une description fidèle de leurs expériences soit élaborée et préservée, aussi imparfaite qu'elle puisse être. Le double régime d'emprise et d'empathie – qui est également à l'œuvre quand on retire ou suspend son empathie – qui s'instaure quand on aborde le phénomène de la consommation et de la dépendance aux drogues ne cesse pas de surprendre : il y a de l'emprise dans la manière dont on fixe une

fois pour toute une représentation de ce que les adolescents toxicomanes doivent être et devraient faire, et une forme d'empathie qui donne faussement l'impression qu'on les reconnaît tout de même comme individus singuliers.

Mon but était d'examiner ce qu'il y avait sous des roches que d'autres avaient déjà retournées bien avant moi, mais sans doute un peu trop vite. L'une des choses qui m'ont paru les plus curieuses au sujet de la buprénorphine est la rapidité avec laquelle, une fois le médicament approuvé pour mise sur le marché, chacun a choisi son camp : pour ou contre. Pour les uns, il s'agissait d'un traitement efficace et susceptible de sauver des vies, tandis que pour les autres, il s'agissait seulement d'un avatar de la méthadone, avec tous les inconvénients et les problèmes, moraux et sociaux, qui venaient avec.

À un moment donné, entre la menace et la promesse que représentait ce traitement, les découvertes établies sur la base d'enquêtes scientifiques et de soi-disant anecdotes rapportées par les journaux, la figure des personnes qui utilisaient effectivement ce traitement a commencé à pâlir puis à disparaître. La question que tout le monde se posait était de savoir si c'était un « bon » ou un « mauvais » médicament, ce qui est une manière particulièrement inadéquate et imprécise de se représenter les choses.

Cet outil pharmaco-thérapeutique ouvrait des possibilités mais rencontrait également des limites chez les individus qui y avaient recours, et celles-ci étaient bien réelles et vécues comme telles. Naturellement, ces différents aspects peuvent facilement se fondre les uns dans les autres, de sorte qu'à la fin, on se simplifie la tâche en classe les choses dans l'une ou l'autre de ces deux catégories : celle de ce qui est « bien » et celle de ce qui est « mauvais ». Je n'ai jamais cherché à savoir si la buprénorphine était ou non une bonne chose. Tout ce qui m'intéressait était de savoir dans quelle mesure elle avait contribué à faire évoluer ou à donner leur forme à l'expérience de l'addiction et de son traitement, chez quelques adolescents.

Aux États-Unis, l'image que l'on se fait de l'adulte dépendant aux opioïdes s'est diversifiée au cours des dernières années : elle englobe désormais les parents, les frères et sœurs, le collègue de travail ou encore le voisin, toute une variété de personnages dont on peut faire remonter la dépendance à un accident ou une blessure, un traitement contre des douleurs post-opératoires, ou encore à une période difficile sur le plan financier. Le moins que l'on puisse dire est que la figure de l'adulte toxicomane aux États-Unis est devenue à la fois plus inclusive, mais aussi plus précise et mieux détaillée. Par conséquent, le terrain moral des sentiments d'empathie et d'obligation qui se constitue en réponse à cette représentation s'est également modifié.

On pourrait raisonnablement s'attendre à ce que la figure de l'adolescent dépendant aux opioïdes gagne également en nuances. Pourtant, très peu de choses ont changé dans les faits. Le stéréotype de l'adolescent qui fauche en douce des comprimés dans l'armoire à pharmacie d'un paisible pavillon de banlieue, tout comme celui du jeune toxicomane qui fait le pied de grue au coin d'une rue du centre-ville, ces stéréotypes subsistent et tendent à se renforcer, alors même qu'ils ne décrivent l'adolescent dépendant aux opioïdes que de manière extrêmement superficielle.

Dix ans après, et considérant le type de défis et de résistances qu'a posé et opposé ce groupe de jeunes gens parce que, entre autres, on ne parvenait pas à les classer, ni dans la catégorie des sujets dépendants, ni dans celle des patients, il me semble qu'il y a encore des leçons à tirer aujourd'hui. Je songe souvent à eux. Je me demande ce qu'ils penseraient du déferlement d'attention dont la crise des opioïdes fait maintenant l'objet, ainsi que de la rhétorique de son évolution. Je me demande s'ils s'y reconnaîtraient. Alors que le regard collectif que nous portons sur la crise des opioïdes s'enrichit et gagne en extension, il est peut-être temps qu'une nouvelle image de l'adolescent dépendant émerge et s'inscrive dans le tableau – une image qui reconnaisse que la dépendance aux opioïdes, quand on l'expérimente dans l'enfance, peut renvoyer à des choses aussi variées que sait l'être l'enfance elle-

Jean-Bernard Caillet s'interroge sur la place qu'occupent les patients souffrant de douleurs chroniques dans l'épidémie américaine. Sont-ils plus vulnérables à l'addiction ?

Todd Meyers replied to the question saying that the public discourse agrees that such patients are at greater risk, but that concern has only recently emerged, whereas most clinicians would agree that it has existed for far longer.

One reason for the focus on media representations of addiction is because, when the treatment became available in Baltimore, much of the debate around it took place in the media. Clinicians and researchers were aware of this and brought it into the research discussion as well.

Aude Bandini, philosophe de l'Université de Montréal, fait observer qu'une approche anthropologique comme celle de Todd Meyers permet de décrire les différentes modalités du soin, telles qu'elles se déclinent dans les différents environnements visités dans l'étude. La question du soin n'est pas étrangère à la science biomédicale dans la mesure où celle-ci s'applique à distinguer ce qui est sain et ce qui ne l'est pas, ce qui relève du « normal » et ce qui relève du « pathologique ». Ainsi, elle rappelle que jusqu'à une période malheureusement assez récente, l'homosexualité était considérée comme une pathologie. Toutefois, elle relève dans l'étude de Todd Meyers, un discours selon lequel les personnes feraient toujours ce qu'elles font pour de bonnes raisons. Les personnes dépendantes aux opioïdes auraient, de ce fait, développé une addiction pour « de bonnes raisons ». La consommation d'opioïdes, que ce soit pour combattre des douleurs chroniques ou à des fins purement récréatives, serait, pour les usagers, une façon de « prendre soin de soi ». Auquel cas, l'addiction n'aurait pas besoin d'être traitée. Au même titre qu'il faut respecter un témoin de Jéhovah qui refuse une transfusion sanguine, il faut laisser à la personne souffrant d'une addiction la possibilité de détruire sa santé au nom de son bien-être sinon physique du moins spirituel.

She asked that since the approach is descriptive rather than prescriptive, is there a risk of extending the concept of care to suggest that addicts are taking drugs to heal themselves in some ways?

Todd Meyers replied to the question saying it became very clear in following these adolescents that the idea of self-care was not foreign to the use of opioids. It would be impossible as an anthropologist to ignore how treatment was taken up by adolescents – the one who stopped abusing opioids ended up being shot dead because he went back to selling drugs. It is interesting how self-care and addiction becomes intertwined, and when the interest is not so much in cessation, there is a different perspective on what drugs and treatment mean in their lives. One key theme was how the clinic and the social worlds of these adolescents constantly fed back into each other.

Sébastien Parneix, chef de service dans un CSAPA à Nîmes, interroge Todd Meyer sur les politiques de réduction des risques aux États-Unis.

Todd Meyers replied to the question saying harm reduction campaigns are very uneven in the US. For example, Naloxone is available in most pharmacies in Michigan, whereas in other places it is more difficult to access. Active harm reduction, such as needle exchange, is likewise uneven. What is even more so is the terminology for harm reduction in the media. The landscape is completely uneven, making the discourse around harm reduction always localised and particularised.

## DU MÉSUSAGE À LA PHARMACOSURVEILLANCE : QUELS RÉSULTATS

Discutantes : Nathalie Richard, ASNM  
Alexandra Boucher, centre d'addictovigilance, Lyon

© **Risques associés à l'usage hors AMM du Sulfate de Morphine**  
● **Célian Bertin**  
Pharmacologie médicale / CHU de Clermont-Ferrand

Célian Bertin rappelle que la France compte environ 300 000 patients héroïnomanes dont environ 160 000 bénéficient d'un traitement de substitution aux opiacés (TSO) qui vise à les éloigner progressivement de la consommation d'Héroïne. Deux traitements sont autorisés dans cette indication : la Buprénorphine (prescrite à deux tiers des patients) et la Méthadone. Ces traitements n'ont parfois qu'une efficacité partielle et sont pourvoyeurs d'effets indésirables qui peuvent pousser certains patients à se tourner vers des substitutions alternatives, et plus particulièrement le Sulfate de Morphine.

Le Sulfate de Morphine est un opioïde fort, agoniste complet des récepteurs  $\mu$  (mu). Il est indiqué, en France, pour l'antalgie des douleurs modérées à sévères. Selon les estimations, il serait détourné de son indication par au moins 3000 patients. L'utilisation du Sulfate de Morphine comme alternative aux TSO validés est très peu encadrée. Sa seule évocation légale se fait au travers d'une lettre datée de 1996, dite Lettre Girard, qui évoque un usage possible, à titre exceptionnel, en cas d'impossibilité d'usage des TSO conventionnels, seulement si l'état du patient l'impose, après concertation entre le médecin traitant et le médecin-conseil de la Sécurité sociale.

Toutefois, malgré ses précautions les centres d'addictovigilance signalent depuis 2003, à travers l'ANSM, un usage détourné d'une forme particulière de Sulfate de Morphine, commercialisé sous le nom de Skenan®. Il est rapporté que cette formulation orale est fréquemment broyée pour devenir injectable par voie veineuse. La complication la plus grave est l'overdose dont la fréquence reste encore très mal évaluée. La littérature existante en France sur le sujet est plutôt limitée.

Célian Bertin présente une nouvelle étude dont l'objectif principal était d'évaluer l'incidence des overdoses chez des patients dépendants aux opiacés, sans douleur chronique associée, dans l'année qui suivait l'initiation d'un traitement régulier par Sulfate de Morphine. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer, sur cette population, la fréquence des décès, du « *doctors shopping* » (un indicateur validé de l'abus et du mésusage d'une substance) ou encore la survenue des complications liées aux injections intraveineuses.

Une cohorte de 1 075 patients débutant un usage continu de Sulfate de Morphine dans un contexte de dépendance aux opiacés a été constituée ainsi que deux cohortes d'environ 20 000 et 10 000 patients bénéficiaires d'une substitution soit par Buprénorphine, soit par Méthadone. Les caractéristiques sociodémographiques sont semblables pour ces trois populations de patients dépendants. L'âge moyen est d'environ 34 ans, avec une nette prédominance du sexe masculin, qui constitue les trois quarts de chacun des groupes. La cohorte des patients sous Morphine est toutefois nettement plus précaire. La situation sanitaire des usagers de Sulfate de Morphine est aussi plus complexe, avec une prévalence

significativement supérieure des cas d'hépatite C, de comorbidités psychiatriques et d'alcoolodépendance.

L'étude montre que les risques de survenue d'overdoses et de nomadisme pharmaceutique étaient significativement accrus dans la population des usagers réguliers de Sulfate de Morphine. Ainsi, l'incidence des hospitalisations pour intoxications involontaires aux opioïdes chez ces derniers était multipliée par 3,8 par rapport au groupe Buprénorphine et de 2 par rapport au groupe Méthadone. La prévalence du « *doctors shopping* » est de 27 % chez les patients sous Morphine, contre respectivement 9,9 et 0,5 % chez les patients sous Buprénorphine et sous Méthadone. Ce comportement reflète la nécessité qu'a le patient dépendant de se procurer des doses toujours croissantes de substance pour, notamment, continuer à expérimenter les effets recherchés malgré le phénomène de tolérance qui survient lors d'une exposition régulière au produit. Cette augmentation des doses consommées majore le risque d'overdose involontaire.

Ces résultats interrogent fortement l'utilisation du Sulfate de Morphine comme alternative aux TSO conventionnels. Face aux risques d'abus et d'overdose de cet antalgique, il paraît nécessaire de renforcer les politiques d'information, de prévention et de réduction des risques destinées à ces patients. Il faut, par ailleurs, systématiser la distribution des kits de Naloxone pour raccourcir le délai de prise en charge d'une overdose et en diminuer la mortalité. Enfin, il paraît préférable d'orienter ces patients vers une consultation spécialisée, idéalement un centre d'addictologie pour qu'ils puissent bénéficier d'une délivrance supervisée et fractionnée du Sulfate de Morphine. En effet, il ne semble pas pertinent de laisser la responsabilité aux professionnels des soins primaires de prescrire ce produit. Les centres d'addictologie s'appuient sur des équipes pluridisciplinaires et peuvent plus facilement proposer des actions de réduction des risques adaptées à chaque patient.

---

## Discussion

Nathalie Richard rappelle que l'usage du Sulfate de Morphine hors du cadre thérapeutique prévu n'est pas un phénomène nouveau. Il constitue, depuis maintenant plusieurs années, un véritable casse-tête pour les autorités de santé. Aucune avancée n'a été observée dans le domaine depuis la fameuse Lettre Richard de 1996 évoquée précédemment. La place des Sulfates de Morphine dans les TSO n'a pas été réinterrogée officiellement depuis.

Le Pr Maurice Dematteis souligne, après avoir rappelé la dangerosité du produit, la nécessité de faire évoluer la Lettre Girard et d'élaborer un cadre thérapeutique sécurisé pour l'utilisation du Sulfate de Morphine dans les démarches de TSO afin d'aider les prescripteurs à élaborer des stratégies thérapeutiques pour les patients qui ne sont satisfaits ni par la Méthadone, ni par la Buprénorphine. Il rappelle, par ailleurs, que lorsque les autorités sanitaires ne mettent pas en place un cadre uniforme, le terrain s'en charge.

Xavier Aknine, médecin généraliste en Seine-Saint-Denis, souligne la vulnérabilité sociodémographique des usagers de Sulfate de Morphine. Celle-ci explique en partie le risque plus élevé d'overdose. Cependant, ce risque est également lié aux techniques utilisées par les usagers pour s'injecter les produits, essentiellement du Skenan®, par voie intraveineuse. Si Xavier Aknine se dit favorable à l'élargissement de la palette des TSO, il doute toutefois que le Skenan® soit adapté. La question d'une substitution injectable doit être posée.

Célian Bertin doute également de la pertinence d'une démarche qui consiste à prescrire un médicament oral à des patients alors qu'on sait qu'ils vont l'injecter. Il paraît nécessaire

de développer des formes pharmaceutiques qui limitent l'usage détourné par voie intraveineuse. Bien évidemment, les solutions injectables doivent être encadrées.

## 📍 Mésusage du Fentanyl transmuqueux et transdermique

👤 Valérie Gibaja / Juliana Tournebize  
Centre d'addictovigilance, CHU de Nancy

Valérie Gibaja rappelle que le Fentanyl a été synthétisé au début des années 60 par le Docteur Paul Janssen. Utilisé à ses débuts uniquement par voie intraveineuse dans le cadre d'une anesthésie générale, il est utilisé pour ses propriétés antalgiques par voie transdermique (TD) depuis 1990 et par voie transmuqueuse (TM) depuis 2000. Sept spécialités de Fentanyl TM sont disponibles en France, dont cinq reposent sur une administration buccale (Actiq®, Abstral®, Effentora®, Breakyl® et Récivit®) et deux sur une administration nasale (Instanyl® et Pefcent®). Ces nouvelles formes présentent des biodisponibilités élevées et des délais d'action rapide (de 5 à 20 minutes)

Le Fentanyl est un opioïde de synthèse, agoniste pur des récepteurs  $\mu$  qui agit donc comme la Morphine, mais en étant 50 à 100 fois plus actif qu'elle, en particulier pour l'effet antalgique, mais aussi pour l'effet dépressur respiratoire. Inscrit sur la liste des stupéfiants, il possède un potentiel d'abus et de dépendance élevé mis en évidence dans des études aussi bien expérimentales chez l'animal que cliniques chez l'homme. Eu égard aux risques de dépendance, de surdosage et d'utilisation hors AMM, les nouvelles formes transmuqueuses sont soumises à un Plan de Gestion des Risques (PGR). Dans le cadre de ce PGR, visant à minimiser et prévenir les risques du Fentanyl, un suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance a été mis en place en 2009 pour les TM et en 2016 pour les TD.

### 📊 Les données d'addictovigilance

Concernant les notifications recueillies sur la période 2006-2015, le nombre total d'observations de cas d'abus et/ou de dépendance est respectivement de 249 et de 147 pour les TM et les TD. L'âge médian de l'usager de TD est de 44 ans alors qu'il est de 47,5 ans pour les TM. Quelle que soit la forme, on constate une proportion non négligeable de sujets présentant des antécédents de conduites addictives ou de troubles psychiatriques. On relève par ailleurs dans les notifications que 15 % des sujets, bien que recherchant avant tout un effet antalgique, décrivent d'autres effets, anxiolytique ou euphorisant, pour lesquels ils consomment également le Fentanyl d'action rapide.

Les résultats de l'enquête ASOS sont particulièrement intéressants en termes d'indications et de modalités de prescription. Malgré des indications cancéreuses supérieures aux autres types d'indications, on note, depuis 2001, une part importante de prescriptions de Fentanyl (TM et TD) hors AMM que ce soit en termes d'indications non cancéreuses ou d'absence de traitement de fond.

Plusieurs études confirment que les patients concernés par une problématique d'abus/dépendance avec le Fentanyl TM sont plutôt des femmes, d'environ 50 ans, présentant peu d'antécédents de consommation problématique d'opiacés et ayant donc développé une dépendance au Fentanyl primaire plus que secondaire alors que ce traitement leur est très majoritairement prescrit pour une indication hors AMM. S'agissant du Fentanyl TD deux profils de consommation se distinguent. Si 74 % des usagers consomment ce produit pour ses effets antalgiques, 26 % en font un usage plus récréatif.

### 📊 Les données de pharmacovigilance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont d'ordre psychiatrique et concernent le syndrome de sevrage (beaucoup plus fort avec les formes TM) et la dépression. Les effets indésirables généraux et classiquement rapportés sont des troubles neurologiques (sommolence, étourdissements, perte de connaissance, convulsions, coma) et des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation). Le Fentanyl peut entraîner, chez certains patients, de graves troubles dentaires (fractures, caries dentaires et chute parfois totale des dents !). On enregistre, chez les usagers de spray nasaux, plusieurs atteintes locales (douleurs, picotements, brûlures de la muqueuse nasale) pouvant aller jusqu'à la perforation de la cloison nasale.

Il ressort du suivi d'addictovigilance que le mésusage identifié dès le début de ce suivi persiste malgré la communication de l'ANSM en 2013 sur les effets indésirables du Fentanyl transmuqueux et la nécessité d'une prescription respectant l'AMM. On constate ainsi une augmentation de la problématique de dépendance, primaire pour une majorité de cas, chez des patients algiques, très souvent non cancéreux, et qui n'auraient donc pas dû avoir de prescription de Fentanyl d'action rapide. Cette problématique s'inscrit ainsi dans l'autre grande problématique qui est la prescription hors AMM, notamment en termes d'indications et qui, sur l'ensemble du suivi, concerne un peu plus de 50 % des cas rapportés. Cette large prescription hors AMM augmente la disponibilité du produit et favorise des abus, avant tout à visée antalgique pour soulager des douleurs pour lesquelles l'efficacité du Fentanyl n'est pas reconnue. Ce mésusage expose aussi davantage au risque toxique de dépression respiratoire connu avec les opiacés. Devant toute dépendance au Fentanyl d'action rapide constatée chez un sujet douloureux, une prise en charge associant algologue et addictologue semble indispensable.

Valérie Gibaja conclut en rappelant que la prise en charge de la douleur est une priorité. Il en résulte qu'une bonne accessibilité aux traitements par Fentanyl est nécessaire pour les patients relevant de l'indication de l'AMM. Il apparaît cependant tout aussi nécessaire de prendre des mesures visant à limiter l'accès à ces traitements pour les patients auxquels ils ne sont pas destinés. Cela permettra de réduire les risques d'abus/dépendance et de toxicité connus pour être très élevés avec le Fentanyl.

---

## Discussion

Le Pr Maurice Dematteis insiste sur le rôle du pharmacien d'officine. Celui-ci peut, par exemple, intervenir et interroger la pertinence de certaines prescriptions. Il a un rôle majeur dans le bon usage des médicaments.

Valérie Gibaja confirme qu'un certain nombre de signalements d'abus ou de mésusage sont faits par des pharmaciens.

Alexandra Boucher suggère de renforcer la place du dossier pharmaceutique et systématiser son utilisation (il est aujourd'hui activable uniquement avec l'accord du patient) lorsque des médicaments jugés sensibles sont prescrits. L'objectif serait de repérer les patients en difficultés et de les orienter, le cas échéant, vers des structures adaptées.

Valérie Gibaja rappelle, sur ce point, que les données du dossier pharmaceutique recensent, pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie qui le souhaite, uniquement les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois et ne permet donc pas un suivi sur une plus longue période.

Le Pr Joëlle Micaleff saisit l'occasion pour évoquer la question de l'ambulatoire. Un grand nombre de prescriptions sont faites à l'hôpital, notamment pour améliorer la prise en charge de la douleur postopératoire. On ne peut d'ailleurs que se réjouir des avancées enregistrées

dans ce domaine en France. Toutefois, les durées d'hospitalisation étant de plus en plus courtes, les patients sortent de l'hôpital avec des antalgies parfois évolutives et des ordonnances qu'on peut qualifier, sans exagération, d'algorithmiques. Les patients se retrouvent livrés à eux-mêmes. Or, on sait que la prise en charge incomplète de la douleur aiguë et son évolution en douleur chronique peuvent conduire à des mésusages. Un grand nombre de dépendances primaires naissent dans ce cadre.

## Décès liés aux antalgiques en France

 **Michel Mallaret**

Centre d'addictovigilance, CHU de Grenoble

---

Michel Mallaret précise que seuls les décès par surdosage seront retenus dans sa présentation.

Le diagnostic de ces décès est facile lorsque l'histoire clinique de la victime est connue. Il peut toutefois s'avérer assez complexe. En effet, souvent des informations nécessaires au diagnostic ne sont pas connues au moment du décès. Il s'agira ainsi de déterminer si le médicament a été prescrit dans le cadre d'une douleur ou d'une addiction ; s'il a été délivré en pharmacie ou sur le marché noir.

L'évaluation des décès liés aux antalgiques opioïdes est, par ailleurs, rendue difficile du fait que les cliniciens ne notifient pas ces décès en pharmacovigilance. Ainsi, la banque de données en pharmacovigilance de l'année 2017 ne fait état d'aucun décès sous Morphine ou Fentanyl. Pourtant, une enquête exhaustive réalisée en 2014 par le CHU de Bordeaux a permis de recenser 5 décès liés à la Morphine et un décès lié au Tramadol.

Pour palier ces insuffisances, deux études sont réalisées en France : l'enquête DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) et l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances). La DTA est une enquête annuelle, menée depuis 2013, coordonnée par le CEIP de Grenoble et réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français. Elle recueille les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques, identifie les médicaments impliqués, évalue leur dangerosité et estime l'évolution du nombre de ces décès. Mise en place en 2002, l'enquête DRAMES, également coordonnée par le CEIP de Grenoble, recueille les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, identifie les substances psychoactives impliquées et estime l'évolution du nombre de ces décès d'une année sur l'autre.

### Focus sur l'enquête DTA

L'enquête répertorie tous les décès liés à un antalgique sans notion d'abus et quelles que soient les circonstances. Chaque dossier est examiné par un comité local composé de membres du CEIP Grenoble et un toxicologue biologiste en vue, notamment, de distinguer les décès directs (la substance est directement responsable) des décès indirects. L'inclusion définitive en décès toxique par antalgique impose d'avoir au moins un antalgique en niveau 1. Toutes les substances présentes, même non antalgiques, sont imputées. Un mélange co-dominant d'au moins un antalgique avec une ou plusieurs substances non antalgiques est possible. Le paracétamol n'est imputé que si des signes d'hépatotoxicité sont mentionnés ou si la concentration sanguine est létale (supérieure à 160mg/L).

En 2016, 94 dossiers ont été inclus. Le lieu de décès est principalement le domicile dans 74,5 %. La répartition par sexe est de 50 hommes et 44 femmes. La moyenne d'âge est de 50,5 ans. Les antécédents médicaux sont renseignés dans 63 % des cas. Ils comportent des pathologies diverses : douloureuses (32 %) ou psychiatriques (51 %).

Parmi les 94 dossiers, on compte 84 décès directs, dont 63 cas (75 %) de décès toxiques sans autre précision, 20 cas (24 %) de suicides et 1 cas dont le contexte est inconnu (mort subite, découverte de corps). Les molécules principalement impliquées sont le Tramadol, la Morphine, la Codéine et l'Oxycodone. Par rapport à 2015, le Tramadol augmente (44 %) au détriment de la Morphine (26 %) et de la Codéine (19 %). Le nombre de décès à l'Oxycodone (9,5 %), au Paracétamol et au Fentanyl reste stable.

On compte 10 décès indirects (2 immersions, 2 pendaisons, 2 incendies, 1 chute d'un lieu élevé, 1 phlébotomie, 1 asphyxie par fausse route, 1 suicide par CO) où la substance impliquée est le Tramadol (7 cas), la Codéine (2 cas) et la Morphine et le Fentanyl (1 fois chacun).

#### Focus sur l'enquête DRAMES

En 2016, 449 décès ont été inclus dans l'enquête. On note l'augmentation du nombre de décès liés à la Méthadone (146 au total) et la stabilisation de celui des décès liés à la Buprénorphine (40 au total). L'augmentation des décès par opioïdes licites (hors TSO) est surtout liée à la Morphine (25 décès).

Michel Mallaret conclut en soulignant que l'accessibilité des opioïdes pour les patients algiques doit rester une priorité. Toutefois, une mortalité jugée « excessive » réduira leur accessibilité et impose donc une meilleure prévention des décès chez l'algique.

#### Discussion

Un intervenant fait observer que de nombreux décès sont en fait liés à de mauvaises prescriptions. Il lui semble que l'objectif doit être, dans ce contexte, de former les prescripteurs, de leur apprendre à prescrire, voire, parfois, de leur apprendre à arrêter de prescrire. Bien souvent les prescripteurs ne savent en effet pas arrêter les traitements.

Nathalie Richard convient que l'amélioration de l'usage des antalgiques opioïdes passe par la formation des professionnels de santé, des prescripteurs et du public.

## TABLE RONDE ORGANISÉE EN PARTENARIAT AVEC LA SFETD

Discutant : Pr Frédéric Aubrun, vice-président de la SFETD

 **Méthadone dans la douleur liée au cancer**  
 **Denis Baylot**  
Président de SARADOL, Saint-Étienne

Denis Baylot souligne que l'utilisation de la Méthadone dans le traitement de la douleur liée au cancer prend aujourd'hui de l'ampleur en France et exige, de ce fait, de mettre en place un nouveau cadre. Car si cette molécule a de nombreux avantages elle n'est pas sans inconvénient.

La Méthadone a été synthétisée en 1938 par Max Bockmühl et Gustav Ehrhart, deux pharmaciens allemands. En France la molécule est prise uniquement par voie orale (la voie rectale et l'injection sont aujourd'hui prohibées). La Méthadone a trois mécanismes d'actions ce qui explique en partie que cette molécule est réputée provoquer une tolérance plus faible ou plus lente que les autres opioïdes. En revanche, le produit est extrêmement lipophile ce qui explique son importante distribution et son accumulation dans les graisses (entraînant un risque de surdosage). La biodisponibilité par voie orale est très bonne (entre 70 et 90 %) et bien meilleure que celle de la Morphine. La fixation aux protéines plasmatiques est relativement importante (entre 60 et 90 %). Sa demi-vie d'élimination est extrêmement variable (de 8 à 120 heures) et sa durée d'analgésie varie entre 6 et 12 heures. La stabilisation est généralement obtenue entre 2 et 4 jours. Enfin, contrairement à la Morphine, la Méthadone n'a pas de métabolite actif connu ce qui en fait une molécule de choix, notamment dans le cas d'insuffisance rénale. En revanche, elle est fortement déconseillée en cas d'insuffisance hépatique.

Denis Baylot passe en revue les différents types d'interactions médicamenteuses. Un certain nombre de médicaments (les antidépresseurs, par exemple) inhibent le métabolisme de la Méthadone. D'autres, en revanche, l'augmentent.

Il évoque, ensuite, l'un des principaux risques de la Méthadone : la torsade de pointe, une forme d'arythmie cardiaque pouvant occasionner la mort. Ce risque concerne essentiellement les femmes et les sujets âgés de plus de 65 ans.

La Méthadone ne bénéficie pas d'AMM pour la douleur liée au cancer. Toutefois, les professionnels de santé peuvent s'appuyer sur les recommandations de la Société européenne de soins palliatifs (EAPC) ou de l'ANSM. L'EAPC recommande d'utiliser la Méthadone en deuxième intention, après avoir utilisé les autres morphiniques, et de la réserver uniquement aux cas les plus difficiles. L'ANSM recommande d'utiliser la Méthadone en soins palliatifs, après évaluation par une équipe spécialisée, en dernier recours après rotation des opioïdes. Un traitement à la Méthadone ne peut être instauré qu'en hospitalisation et impose une surveillance quotidienne la première semaine. Deux protocoles peuvent être mis en place : le « *stop and go* » et le chevauchement avec l'opioïde antérieur.

Denis Baylot affirme, en conclusion, que la Méthadone est une alternative intéressante après rotation des opioïdes notamment dans les cas de douleur cancéreuse à composante mixte et pour les patients dont les doses d'opioïdes sont devenues trop élevées. Les effets secondaires de la Méthadone sont similaires à ceux des autres opiacés. La voie orale, toutefois, doit être tenable pour le patient. Il souligne, enfin, que les conditions d'utilisations doivent être particulièrement rigoureuses. L'instauration doit se faire en hospitalisation par une équipe entraînée et prudente. Le parcours thérapeutique doit être sécurisé pour que la Méthadone puisse être utilisée dans les meilleures conditions, à la fois pour les patients et pour les soignants.

© **Prise en charge de la douleur chez les patients traités par un médicament de substitution aux opiacés**

● **Nicolas Authier**  
Directeur de l'OFMA

La douleur chronique chez les patients dépendants aux opioïdes est sous-évaluée et insuffisamment traitée, en partie du fait d'une opio-phobie exacerbée du corps médical concernant cette population. Pourtant, la douleur chronique et la dépendance aux opiacés

sont deux comorbidités fréquemment associées. En effet, la douleur chronique affecte 38 à 62 % des patients traités par des médicaments de substitution des opioïdes (MSO).

Certains praticiens se limitent, craignant une rechute en cas de prescription d'antalgiques opioïdes en plus d'un MSO ; d'autres craignent un mésusage des opioïdes qui pourrait conduire à une overdose. Cependant, une prise en charge inadaptée peut avoir plusieurs conséquences négatives, en particulier un mésusage de substances illicites par les patients qui souhaiteraient soulager eux-mêmes leur douleur.

### ■ L'étude TOXICOL 3

Nicolas Authier précise que l'étude TOXICOL 3 a pour objectif de mesurer la prévalence de la douleur chronique chez les patients traités par MSO. 509 patients étaient inclus dans l'étude dont un tiers était traité par Buprénorphine et deux tiers par Méthadone (ce qui correspond au ratio des patients traités dans les centres d'addictologie). 42 % des patients rapportent une douleur aiguë et 33 % font état d'une douleur chronique qui durait depuis au moins trois mois.

La majorité des patients souffrant de douleur chronique sont des hommes. Ils bénéficient de doses plus élevées de Buprénorphine et n'hésitent pas, pour 24 %, à fractionner les doses pendant la journée (pour éviter le *craving* ou l'anxiété). Ils souffrent plus de comorbidités psychiatriques que les patients non douloureux. 22 % des patients douloureux chroniques traités par MSO rapportent une douleur liée au syndrome de manque. L'étude montre que le risque de douleur chronique est plus élevé chez les patients anxieux.

### ■ L'étude TOXICOL 4

Cette étude transversale s'appuie sur les données exhaustives de l'Assurance maladie française. Elle a pour objectif principal d'estimer la prévalence de la prescription d'antalgiques opioïdes chez des patients MSO douloureux chroniques. L'ensemble des patients d'âge supérieur ou égal à 15 ans traités en continu par MSO sur toute l'année 2015 ont été inclus et appariés (âge et sexe) à une population contrôle n'ayant pas reçu de MSO. Les patients atteints de cancer ont été exclus.

À partir des données de remboursement de 2015, 67 173 patients traités en continu par un MSO (67 % par Buprénorphine, 33 % par Méthadone) ont été appariés à 67 173 patients sans MSO (groupe contrôle). L'âge moyen dans les deux groupes était de 40 ans et la majorité des patients étaient des hommes. Dans le premier groupe, le sexe masculin, une pathologie psychiatrique sévère, une alcoolodépendance, une co-infection par le virus de l'hépatite C ou le VIH, étaient plus fréquents, ainsi que la coprescription de psychotropes. Une douleur chronique a été identifiée chez 12 % des patients du groupe MSO contre 3 % chez les patients du groupe contrôle. La prescription d'antalgiques opioïdes (faibles ou forts) chez les patients recevant un MSO était significativement moins élevée que dans le groupe contrôle.

En conclusion, Nicolas Authier insiste sur la nécessité, pour les patients recevant un MSO, d'encadrer la prise en charge de la douleur chronique à travers une approche pluridisciplinaire incluant des experts addictologues, psychiatres, médecins de la douleur, en lien avec le médecin traitant. Le dépistage de la douleur chez ces patients doit être systématisé. Il est également indispensable de différencier cette douleur chronique de la douleur du manque (plus évitable). Les équipes soignantes ne doivent plus s'interdire de traiter un patient dépendant aux opioïdes par un traitement aux opioïdes.

L'élaboration des recommandations du SFETD pour le bon usage des antalgiques opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse part d'un simple constat : toutes les douleurs doivent être soulagées, notamment les douleurs persistantes, car celles-ci diminuent l'autonomie et la dignité des patients. Par ailleurs, des douleurs incontrôlées peuvent entraîner des effets physiques délétères.

Ces recommandations ont pour mission de répondre à deux questions.

- Quels sont les bénéfices et les indications des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses ?
- Quels sont les risques et les précautions à prendre lors de l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses ?

Elles s'adressent à tous les praticiens – quelle que soit leur spécialité - exerçant en ambulatoire et/ou en milieu hospitalier, amenés à prescrire des opioïdes forts chez des patients adultes. Ces recommandations ont également pour objectif de sensibiliser et d'informer le grand public et sont, à ce titre, en libre accès sur le site de la SFETD.

L'élaboration de ces recommandations s'est déroulée en 5 phases. La première phase s'est appuyée sur une revue systématique de la littérature en vue d'aboutir à des propositions de recommandations. Toutes les études portant sur des adultes, souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) causées par une origine musculo-squelettique, neuropathique ou associant ces deux composantes ont été incluses. Les études s'intéressant aux populations de vétérans aux USA ont été exclues, car jugées non transposables à la population française. Toutes les études portant sur l'utilisation d'opioïdes forts disponibles sur le marché français en 2013 et utilisés en pratique de ville, administrés *per os*, par voie muqueuse ou transdermique (sulfate de morphine, chlorhydrate d'oxycodone, chlorhydrate d'hydrocodone, fentanyl, citrate de fentanyl) ont également été incluses. Les études évaluant les opioïdes forts administrés par voie intraveineuse ont été exclues, car leur utilisation a été jugée suffisamment rare en médecine de ville et ne concernaient pas les praticiens ciblés par les recommandations. La méthadone et la buprénorphine ont été exclues de l'évaluation, car ces molécules sont utilisées essentiellement en France comme traitement de substitution.

Ce travail a permis d'élaborer de premières recommandations.

**Recommandation 1 : Les opioïdes forts ont montré une efficacité modérée dans le soulagement des DCNC dans les étiologies suivantes :**

- les douleurs arthrosiques des membres inférieurs ;
- les lombalgies chroniques réfractaires (discopathie dégénérative, spondylolisthésis, hernie discale ou canal lombaire étroit) ;
- les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales.

Il est recommandé de les envisager comme une possibilité thérapeutique dans ces trois situations, sous réserve impérative de respecter les recommandations suivantes.

**Recommandation 2 : Il est recommandé d'introduire les opioïdes forts uniquement après :**

- un diagnostic précis de l'étiologie des douleurs chroniques ;
- l'échec des traitements médicamenteux recommandés en première intention donnés aux doses maximums efficaces tolérées ;

la prise en charge globale du patient comprenant au minimum une prise charge psychologique chez les patients présentant une comorbidité dépressive ou anxieuse, une prise en charge sociale, professionnelle et rééducative pour les douleurs arthrosiques et les lombalgies chroniques ;  
la décision et les objectifs partagés avec le patient qui est informé des bénéfices attendus et des évènements indésirables possibles devant s'intégrer dans un contrat de soin entre le médecin prescripteur et le patient.

**Recommandation 3 : Il est recommandé de ne pas utiliser d'opioïdes forts dans le traitement des maladies dites dysfonctionnelles et notamment dans la fibromyalgie.**

**Recommandation 4 : Il est recommandé de ne pas utiliser d'opioïdes forts dans le traitement des céphalées primaires et notamment de la migraine.**

**Recommandation 5 : Il n'est pas recommandé de poursuivre un opioïde fort au-delà de 3 mois en l'absence de bénéfice sur au moins un des aspects suivants :**

- soulagement de la douleur ;
- amélioration de la fonction ; et
- amélioration de la qualité de vie.

**Recommandation 6 : Il est recommandé de ne pas dépasser 150 mg d'équivalent Morphine/jour. Un avis spécialisé est recommandé au-delà de 150 mg.**

**Recommandation 7 : Tous les opioïdes forts semblent similaires en termes d'efficacité, quelle que soit l'indication. À ce jour, il n'est pas recommandé d'utiliser un opioïde fort plus qu'un autre.** Toutefois, chaque patient est différent et le choix doit prendre en considération :

- la facilité de titration ;
- le coût ;
- les effets indésirables présentés ;
- les données actuelles de la science ;
- les AMM ;
- le remboursement du traitement.

**Recommandation 8 : L'arrêt de traitement par opioïdes forts pour effets indésirables est plus fréquent que l'arrêt pour inefficacité.** Il est fortement recommandé de prévenir les effets indésirables les plus fréquents (constipations, nausées, vomissements) par un traitement symptomatique anticipé, systématiquement proposé sur l'ordonnance.

**Recommandation 9 : Il est fortement recommandé de rechercher des facteurs de risque de mésusage des opioïdes avant toute prescription d'opioïdes forts.** Il est, par ailleurs, recommandé d'utiliser l'outil « *Opioid Risk Tool* », un outil de dépistage simple et rapide qui permet de dépister le risque potentiel d'addiction. L'existence de facteurs de risque n'interdit pas la prescription, mais justifie une attention et un suivi renforcés.

**Recommandation 10 : Lors du suivi d'un patient sous traitement opioïde fort au long cours, il est recommandé de rechercher un mésusage lors de chaque renouvellement d'ordonnance.** Pour rappel, les comportements évocateurs d'un abus de prescriptions d'opioïdes sont :

- les multiples prescripteurs ;
- les consultations fréquentes aux Urgences ;
- les intolérances multiples aux analgésiques non morphiniques et refus de poursuivre les autres analgésiques ;
- Et l'augmentation fréquente des doses en dehors d'une prescription médicale.

**Recommandation 11 : Face à une addiction ou un mésusage probable d'un opioïde fort, il est recommandé de demander un avis spécialisé.** À titre indicatif, il peut s'agir d'un addictologue, d'un centre d'évaluation et de traitement de la douleur ou d'un psychiatre.

**Recommandation 12 : Chez les patients traités par opioïdes forts pour une DCNC, il est recommandé de prendre un avis spécialisé dans les situations suivantes :**

- en l'absence d'étiologie précise expliquant les douleurs chroniques ;
- en cas de comorbidité psychiatrique associée ;
- devant la présence de facteurs de risque de mésusage ;
- face à une douleur qui persiste malgré une augmentation de la consommation d'opioïde ;
- au-delà de 3 mois de traitement ; et
- au-delà de 150 mg d'équivalent Morphine.

**Recommandation 13 : Il est recommandé de privilégier les formes à libération prolongée dans les DCNC.** Les petites doses à libération immédiate sont indiquées en phase de titration, notamment chez les personnes âgées ou en cas d'insuffisance rénale ou respiratoire.

**Recommandation 14 : Il est recommandé de ne pas utiliser les formes de fentanyl transmuqueux à libération rapide dans la prise en charge des DCNC.**

**Recommandation 15 : Il est recommandé d'évaluer à chaque renouvellement d'ordonnance les bénéfices et risques de la poursuite du traitement par opioïdes forts.** Le patient ne doit pas être pris au dépourvu pour autant et cette démarche doit lui être spécifiée lors de l'initiation du traitement. Un tableau d'évaluation des bénéfices et des risques est disponible sur le site de la SFETD.

## PRÉVENIR LE MÉSUSAGE ET RÉDUIRE LES RISQUES DES MÉDICAMENTS OPIOÏDES

Discutant : Jean-Michel Delile, CEID, Bordeaux

 **La place du pharmacien dans l'éducation à la santé des patients traités par antalgiques opioïdes**  
**Bruno Revol**

Centre régional de pharmacovigilance, Grenoble

Bruno Revol rappelle, en préambule, que le pharmacien d'officine est appelé, en tant qu'acteur de proximité, à jouer un rôle de plus en plus important dans le domaine de la santé publique. D'ailleurs, l'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien. L'article R.4235-2 du Code de la santé publique précise, à ce titre, que le pharmacien « doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale ».

Bruno Revol dresse un portrait des patients traités par antalgiques opioïdes du point de vue des pharmaciens. Pour ce faire, il s'appuie sur les résultats de plusieurs enquêtes récentes.

L'enquête ASOS (Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées), est une étude transversale, réalisée pendant une semaine auprès d'un échantillon national tiré au sort de 1 500 pharmacies d'officine (en métropole et départements d'outre-mer) sur la prescription d'antalgiques stupéfiants. Les objectifs sont de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités de leur prescription, d'évaluer le respect des règles de prescription et de suivre l'évolution dans le temps de ces données. En 2016, 212 pharmacies ont participé à l'enquête et 599 malades ont été inclus. Dans 81,9 % des cas, le prescripteur était un médecin généraliste. Il s'agissait d'un nouveau traitement dans 19,8 % des cas et d'un traitement de plus d'un an dans 44,7 % des cas. La morphine reste en tête parmi les antalgiques stupéfiants prescrits, suivie par l'oxycodone et le fentanyl. Le nombre moyen de malades se présentant en pharmacie avec une prescription d'antalgique de palier 3 est de 2,83 par semaine. Dans 64,1 % des cas, les malades souffraient d'une douleur chronique et dans 21,9 % des cas, d'une douleur aiguë (dans 2,5 % des cas, des deux). Les indications rhumatologiques sont majoritaires et la proportion des indications cancérologiques a nettement diminué et a atteint sa valeur la plus basse observée au cours des 10 dernières années. Toutefois, les prescriptions hors AMM de fentanyl d'action rapide – sources de tensions entre les pharmaciens et les médecins – sont toujours élevées. Enfin, l'enquête souligne qu'environ 10 % des ordonnances semblaient suspectes.

Bruno Revol se propose d'évoquer ensuite le phénomène du « *Purple Drank* », une boisson à base soda et de médicaments pour la toux (plus généralement des sirops) contenant notamment de la Codéine et des Antihistaminiques. Nés aux États-Unis à la fin des années 90, les premiers signalements en France datent de 2013. En 2017, 8,5 % des jeunes de 17 ans déclaraient en avoir déjà consommé. Les symptômes sont des troubles de la vigilance (sommolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées.

Les pharmaciens se sont retrouvés aux premières loges pour observer l'émergence de ce nouveau phénomène. En effet, chaque mercredi et samedi, leurs officines accueillent des groupes d'adolescents venus acheter du sirop pour la toux (soi-disant pour leur grand-mère). C'est dans ce contexte qu'une étude a été menée par le CEIP de Bordeaux sur le mésusage des médicaments contenant de la codéine obtenus sans ordonnance et le rôle du pharmacien d'officine. Cette enquête prospective a été déployée, en 2016, auprès de 170 pharmacies et de 437 étudiants en pharmacie. Le questionnaire établi pour l'occasion portait sur les demandes spontanées des médicaments et l'attitude des pharmaciens et des étudiants face à de telles demandes. Les premiers résultats, en cours de publication, sont riches d'enseignements. Ainsi, 42,3 % des pharmaciens (et 57,4 % des étudiants) déclarent ne pas être toujours en capacité d'identifier une consommation abusive ou un état de dépendance. Par ailleurs, 46,3 % des pharmaciens (et 72,8 % des étudiants) affirment ne pas être en capacité à aborder, avec le patient, le sujet de son addiction ou sa consommation abusive. Les motifs invoqués pour expliquer cette difficulté à communiquer sont la peur du conflit, un sentiment d'impuissance face aux consommateurs réguliers, des difficultés à faire percevoir les risques aux patients et l'inadaptation de l'espace de confidentialité des comptoirs. 46,2 % des pharmaciens interrogés soulignent le besoin de supports d'informations dans ce domaine.

Malheureusement, deux jeunes usagers de « *Purple Drank* » sont décédés en France, ce qui a conduit le ministère de la Santé à inscrire (le 12 juillet 2017) la Codéine, ainsi que d'autres dérivés de l'opium, sur la liste des médicaments délivrés uniquement sur ordonnance. Si cette mesure a permis de juguler le phénomène, elle n'évite pas, toutefois, deux autres phénomènes : le nomadisme et la falsification d'ordonnance.

L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) a pour objectif l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments grâce à la surveillance

et au recueil des ordonnances suspectes identifiées par les pharmaciens d'officine. En 2016, 1 326 ordonnances falsifiées ont été collectées au total. Les demandeurs étaient le plus souvent des hommes (47 % contre 41 % de femmes). L'âge moyen était de 42 ans. Dans 16 % des cas, le patient était connu dans l'officine recueillant l'ordonnance. Ces ordonnances comptent 2 647 citations de médicaments. Le zolpidem reste la substance la plus fréquemment citée, suivie par la buprénorphine et le tramadol (seul ou en association).

Ces différentes enquêtes et études permettent de mieux appréhender la place que le pharmacien d'officine peut et doit occuper en tant qu'acteur de santé publique. Pour souligner son propos, Bruno Revol a établi un tableau des forces et faiblesses des pharmaciens. Parmi leurs « forces », il cite leur formation scientifique, leur proximité géographique (plus de 22 000 pharmacies sur l'ensemble du territoire), leurs contacts fréquents avec le public (4 millions de personnes franchissent chaque jour les portes des officines) et leur connaissance globale du patient (contexte familial et socioprofessionnel, contact avec l'entourage, historique médicamenteux). L'une de leurs « faiblesses » principales est le manque d'espaces de confidentialité dans les officines (le comptoir de vente n'est pas l'endroit le plus approprié pour aborder les questions de l'abus ou de la dépendance). On peut également souligner un besoin de formation initiale et continue, à l'éducation thérapeutique et dans les domaines de la douleur ou de l'addictologie.

Le pharmacien occupe une place privilégiée pour informer les usagers, promouvoir la prévention, le dépistage, ou le bon usage du médicament. Il peut, éventuellement, orienter les patients vers un médecin traitant, un centre antidouleur ou un centre spécialisé dans la prise en charge de l'addiction. Cette démarche implique un travail d'équipe, car l'approche pluridisciplinaire est un des prérequis de l'éducation en santé des patients.

### © Le rôle du médecin généraliste pour prévenir les risques de mésusage des antalgiques opioïdes

● Xavier Aknine

Président de MG Addiction

Xavier Aknine affirme que la question du mésusage des opioïdes est, désormais, au cœur de l'activité du médecin généraliste. On peut dire, sans exagération, qu'il s'agit d'un nouveau phénomène sociétal. En tant qu'acteur de premier recours, il fait face depuis quelques années à une forme de banalisation de la demande, en consultation, de molécules antalgiques. Certains médecins subissent même une forte pression, qui peut confiner au harcèlement, de la part de leurs patients. Le Paracétamol est parfois demandé en quantités astronomiques, certains patients constituant de véritables « réserves de guerre » à domicile comme si ce médicament leur était aussi vital que l'eau.

Après le Paracétamol, les patients commencent à évoquer d'autres molécules comme le tramadol, l'ibuprofène ou le paracétamol codéiné. Ces demandes sont souvent formulées en fin de consultation et le médecin doit donc faire preuve de la plus grande vigilance pour éviter les abus. Le motif initial est toujours la douleur. Mais souvent ces douleurs physiques sont fortement imbriquées à des douleurs morales et le médecin généraliste se doit de bâtir des nouvelles stratégies pour prévenir les risques de mésusage. Car il ne faut pas oublier que 83 décès par surdose d'antalgies opioïdes, dont 20 suicides, ont été recensés en 2016. Si la principale molécule impliquée est le tramadol, 56 décès sont imputables au paracétamol et 4 le sont au fentanyl.

Quelle stratégie peut alors adopter le médecin généraliste en premier recours face à un patient dont les demandes de molécules relèvent de l'abus ou du mésusage ? Xavier Aknine rappelle que le médecin dispose d'un atout essentiel : le lien de confiance qu'il a su établir

avec son patient au fil du temps. La première stratégie consistera donc à renforcer l'alliance thérapeutique avec le patient pour modifier la dynamique de sa demande. Le meilleur exemple est celui du mal de dos (l'un des principaux motifs de plainte en médecine générale) qui peut-être le symptôme de douleurs plus profondes et plus anciennes. Il est donc souvent nécessaire de repérer l'ensemble des symptômes associés (insomnies, anxiété, troubles de l'humeur) et de faire l'anamnèse des consommations concomitantes de produits psychoactifs (alcool, THC).

Le suivi des patients doit se faire dans la durée. Ainsi, le médecin généraliste se doit, par exemple, de palper les zones douloureuses de ses patients à chaque consultation. Souvent, cet examen n'est réalisé qu'au cours de la première consultation. Lorsque le patient revient avec les mêmes plaintes et les mêmes symptômes, le soignant peut être tenté de banaliser la situation et de ne pas le réexaminer. Or, il ne faut jamais oublier que le patient a évolué depuis la dernière consultation et sa douleur mérite d'être réévaluée par un examen complet.

Xavier Aknine insiste sur le fait que la mission du médecin généraliste ne consiste pas uniquement à répondre à une demande de médicament. La prescription d'antalgique opiacé doit être placée dans un ensemble de mesures thérapeutiques. Il peut s'agir d'autres médicaments ou des mesures physiques (le sport, par exemple).

La durée dans le temps de la prescription de l'antalgique opioïde doit, par ailleurs, être limitée. Cette prescription doit être réévaluée à chaque consultation. Celles-ci doivent être espacées de 7 ou 14 jours pour éviter le risque d'abus ou de mésusage.

Xavier Aknine conclut en rappelant que le médecin généraliste doit, pour les cas les plus complexes, proposer un accompagnement sur mesure et s'appuyer sur un réseau de partenaires incluant les pharmaciens, les spécialistes, la médecine du travail, les structures de soins en addictologie et les équipes de traitement de la douleur.

### **@ Comment informer pour réduire les risques associés à l'usage d'antalgiques opioïdes à visée récréative**

**● Sébastien Parneix**  
CAARUD Logos, Nîmes

Sébastien Parneix rappelle d'abord à l'assemblée les différentes missions des CSAPA. Leurs missions principales sont l'accueil, l'information, l'évaluation médicale, psychologique et sociale et l'orientation de la personne ou de son entourage. Dans ce cadre, les CSAPA peuvent mettre en place des consultations de proximité en vue d'assurer le repérage précoce des usages nocifs. Ils ont également pour mission la réduction des risques associés à la consommation de substances psychoactives et la prise en charge médicale, psychologique, sociale et éducative. De surcroît, les centres assurent le sevrage et son accompagnement, la prescription et le suivi des traitements médicamenteux, dont les traitements de substitution aux opiacés. Ils peuvent également prendre en charge des personnes présentant des addictions sans substance.

Sébastien Parneix propose ensuite un focus sur les usagers des CSAPA et CAARUD. Il s'appuie sur les résultats, pour l'année 2016, de l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse). 10 % des sujets ont consommé une substance psychoactive (SPA) par voie IV, 45 % de ces SPA sont des médicaments. Les principales SPA injectées sont la Cocaïne (31 %), BHD (20 %), l'Héroïne (17 %) et la Morphine (16 %). S'agissant des médicaments de substitution aux opiacés, 73 % des sujets ayant fréquenté un CSAPA ou un CAARUD sont sous protocole.

69 % sont sous méthadone et 27 % sous buprénorphine. 37 % ont une consommation associée d'héroïne.

Fort de son expérience sur le terrain, Sébastien Parneix a pu recueillir, auprès des usagers, une somme d'idées reçues sur les overdoses. Certains sont convaincus, par exemple, qu'une overdose est toujours mortelle. Ce n'est heureusement pas le cas et le nombre d'overdoses mortelles a fortement chuté. Certains usagers estiment qu'ils consomment depuis trop (ou pas assez) longtemps pour faire une overdose. D'autres pensent que les overdoses ne concernent que les injecteurs ou les opiacés. Enfin, certains disent que les overdoses sont des accidents imprévisibles. Les équipes du CSAPA ou du CAARUD ont donc pour mission de démonter toutes ces idées reçues.

Sébastien Parneix a établi une liste des conseils qui peuvent être donnés aux usagers :

- se renseigner du mieux possible sur la qualité et les effets du produit consommé (opiacé ou autre) ;
- éviter l'injection - l'opioïde comporte moins de risques lorsqu'il est sniffé, fumé ou inhalé - ;
- éviter de partager son matériel ;
- faire attention aux doses ;
- éviter d'être seul lorsqu'on consomme un opioïde (Il est conseillé de s'entourer de personnes de confiance dans un contexte rassurant) ;
- ne pas mélanger les opioïdes/opiacés avec l'alcool et surtout avec les médicaments (Benzodiazépines, MSO). Cela augmente fortement les risques d'overdose ;
- éviter de prendre le volant et d'entreprendre une activité professionnelle à risque ;
- et penser aux préservatifs et aux gels en cas de relations sexuelles.

Les bons gestes en cas d'overdose sont les suivants :

- prévenir les secours,
- utiliser de la naloxone,
- placer la personne en position latérale de sécurité,
- et prodiguer, si nécessaire, les premiers secours. Des ateliers à destination des usagers sont régulièrement proposés au CSAPA.

---

## ● Discussion

Jean-Michel Delile remercie Sébastien Parneix d'avoir évoqué la naloxone, un élément clé face au développement actuel des mésusages d'opioïdes divers.

Une intervenante s'étonne qu'aucun intervenant n'ait évoqué, au cours de sa présentation, la place des infirmières. Infirmière en consultation de la douleur chronique, elle est en effet confrontée tous les jours aux risques de mésusage et d'abus des opioïdes. Elle est, à ce titre, consciente de jouer un rôle important en matière d'éducation thérapeutique.

Xavier Aknine regrette de ne pas avoir évoqué le rôle important des infirmières dans sa présentation. Elles ont en effet tout à fait leur place aux côtés des médecins généralistes pour traiter certaines situations complexes.

Une intervenante, assistante sociale et addictologue, saisit l'occasion pour interroger Xavier Aknine sur le rôle des travailleurs sociaux.

Xavier Aknine s'efforce, dans sa pratique, de prendre en compte la dimension sociale du patient, et notamment les difficultés qu'il peut rencontrer dans sa vie professionnelle.

Toutefois, la relation, en ville, entre un médecin généraliste et les travailleurs sociaux n'est pas simple à développer du fait, notamment, de la question du secret médical. Ce lien est, en revanche, beaucoup plus fonctionnel au sein des CSAPA.

Un intervenant s'interroge sur le détournement de prescriptions, notamment de Skenan®. Une partie des médicaments prescrits se retrouve-t-elle sur le marché noir ?

Bruno Revol ne dispose pas, faute d'enquêtes sur le sujet, de données chiffrées sur ce phénomène. Toutefois, un certain nombre de boîtes prescrites se retrouvent effectivement sur le marché. La situation est connue. Certains dealers, notamment sur Grenoble, en ont fait une spécialité et se procurent les produits dans les pharmacies pour les écouler dans la rue.

Xavier Aknine fait observer que le détournement de prescriptions de Skenan® dans le nord de Paris est souvent lié au marché du crack.

## PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES / POURQUOI UNE CRISE DES OPIOÏDES EN AMÉRIQUE DU NORD ?

Discutant : Benjamin Rolland, centre hospitalier Le Vinatier, Bron

 **Michel Gandilhon**

Observatoire français des drogues et des toxicomanies

Michel Gandilhon convient que la crise des opioïdes qui a frappé l'Amérique du Nord est particulièrement effrayante. Les chiffres sont terribles. Depuis 2000, aux États-Unis, plus de 300 000 personnes sont mortes d'une surdose liée à un opioïde. Dans les dix prochaines années, il est estimé que 500 000 personnes supplémentaires pourraient mourir. En 2016, sur les 63 600 morts par overdose, 66 % impliquaient un opioïde, soit cinq fois plus qu'en 1999. Aujourd'hui, les opioïdes tuent plus que les armes à feu ou les accidents de la route. En moyenne, 115 Américains meurent chaque jour d'une overdose liée aux opioïdes. Le coût social de l'épidémie (assez élevé, mais supportable pour une économie comme celle des États-Unis) est évalué à 80 milliards de dollars par an.

Le phénomène touche ou touchait plutôt les Blancs (90 % des overdoses), aussi bien les femmes que les hommes, des classes moyennes (20 000 à 50 000 dollars) et vivant dans les petites villes et les zones rurales. Toutefois, depuis trois ans, l'épidémie d'héroïne et de fentanyl touche de plus en plus les grandes métropoles et les minorités (afro-américaines, hispaniques et amérindiennes).

On distingue trois grandes phases dans l'épidémie. La phase initiale débute en 1999 avec la diffusion de l'OxyContin, suivie à partir de 2010 d'une deuxième phase davantage liée à l'Héroïne. La troisième vague – en cours – est marquée par l'émergence du fentanyl qui a provoqué en 2016 la mort de plus de 20 000 personnes.

 Au commencement était Purdue Pharma...

L'OxyContin, médicament accusé aujourd'hui d'avoir déclenché l'épidémie des opioïdes aux États-Unis, a été produit et lancé sur le marché, en 1996, par Purdue Pharma, l'un des 50 plus gros laboratoires pharmaceutiques de la planète. Prescrit à l'origine aux malades du cancer en phase terminale ou dans le cas d'interventions chirurgicales lourdes, la vente d'OxyContin a explosé grâce à une campagne de lobbying orchestrée de main de maître par le laboratoire. Dès 1995, l'équipe dirigeante de Purdue Pharma, soucieuse de promouvoir son produit, s'appuie sur des études scientifiques douteuses pour lancer une grande campagne commerciale agressive contre l'opioïphobie, arguant le fait que la douleur est sous-estimée aux États-Unis.

L'OxyContin est promu comme le médicament miracle, capable de traiter toutes les douleurs, quelle que soit leur intensité. Le laboratoire lancera par la suite plusieurs campagnes de promotion de masse. Des centaines de visiteurs commerciaux sont recrutés. Les budgets publicitaires explosent (journaux, télévision, produits dérivés, chansons) passant de 700 000 à 4,6 millions de dollars entre 1996 et 2001. Le laboratoire établit un plan de quadrillage du pays, ciblant non seulement les médecins généralistes gros prescripteurs d'antalgiques, mais également les zones du pays jugées les plus réceptives au produit (riches en cols bleus, chômage, et accidents du travail). Cette stratégie portera ses fruits puisque les prescriptions pour les douleurs non cancéreuses passent de 670 000 à 6,2 millions. Entre 1996 et 2000, les ventes d'OxyContin passent de 45 millions de dollars à 1 milliard de dollars (et représentent 30 % du marché des antalgiques).

On estime que 10 millions d'Américains avaient fait un usage non médical de médicaments antidouleurs entre 2009 et 2013. Selon certains chercheurs, millions d'Américains seraient dépendants. Des familles entières sont contaminées (via l'armoire à pharmacie des parents) et l'âge moyen de l'initiation est de 21,2 ans. Face à une demande en croissance exponentielle, un marché noir se développe. Dans certaines régions, la demande est tellement élevée que l'OxyContin fait office de monnaie. Si un comprimé de 80 mg coûtait entre 30 et 40 dollars en 2000, son prix est aujourd'hui d'environ 80 dollars. Certains usagers ayant besoin d'acheter plus de 8 comprimés par jour ils se tournent alors vers l'Héroïne, beaucoup moins onéreuse (5 à 10 dollars la dose).

#### ■ Le passage à l'héroïne

Entre 2007 et 2014, le nombre d'usagers actuels (dans le mois) d'héroïne passe de 161 000 à 435 000. La majorité des nouveaux usagers d'héroïne – 80 % – ont commencé par des usages non médicaux d'antalgiques. Les Mexicains (qui contrôlent le marché de gros de la cocaïne, du cannabis et des amphétamines des grandes métropoles) vont répondre massivement à cette nouvelle demande.

Selon Don Winslow, auteur et journaliste, l'épidémie d'héroïne qui s'est abattue sur les États-Unis aurait été causée par la législation de la marijuana dans certains états comme le Colorado ou Washington. Une telle analyse peut, *a priori*, choquer, mais elle est assez proche de la réalité. En effet, ayant anticipé le manque à gagner d'une politique de législation du cannabis, le crime organisé s'est lancé dans la production d'héroïne.

Le cartel de Jalisco (ville éponyme de l'État du Nayarit à proximité du Sinaloa et du Durango) va jouer un rôle central dans l'alimentation en héroïne des zones périurbaines. Étonnamment, il va déployer une stratégie assez proche de celle de Purdue Pharma ciblant les zones, essentiellement rurales, où les consommateurs d'OxyContin sont les plus nombreux. Le cartel va même adapter l'acte de dealer au public auquel il vend le produit, à savoir les classes moyennes. Il développe des systèmes de livraisons à domicile, voire même de cartes de fidélité.

#### ■ L'émergence du fentanyl

Depuis 2014 à 2016, les surdoses mortelles de fentanyl ont augmenté de 540 % aux États-Unis (20 000 morts en 2016). Le fentanyl (un médicament légal) est massivement contrefait par des organisations criminelles chinoises et mexicaines (qui entretiennent des liens étroits depuis des décennies). On parle aujourd'hui du développement d'un nouveau produit encore plus puissant : le Carfentanyl.

■ L'épidémie comme révélateur du malaise social américain.

L'espérance de vie diminue globalement aux USA (deux mois de moins entre 2014 et 2016), notamment chez les Américains blancs de 45 à 54 ans (du fait d'une surmortalité massive entre 1999 et 2013). Le phénomène n'est pas dû seulement aux opioïdes, mais à l'augmentation des abus d'alcool et aux suicides. Il est révélateur du malaise social de la classe moyenne blanche, victime de la globalisation. Le malaise politique s'est exprimé notamment par les votes pour Bernie Sanders et Donald Trump

Depuis, face à l'épidémie, Trump a décrété l'état d'urgence. Les traitements de substitution (méthadone, buprénorphine) se développent dans tout le pays, y compris les salles d'injection. L'heure des comptes a peut-être sonné pour Purdue Pharma puisqu'une armée d'avocats prépare actuellement un procès géant, une action collective (*class action*), contre le laboratoire. À la tête de l'offensive contre le laboratoire, on retrouve même l'ancien procureur général de l'État du Mississippi Mike Moore, connu aux États-Unis pour avoir fait condamner les fabricants de tabac à une amende de 246 milliards de dollars en 1998. Le crime organisé mexicain quant à lui se porte mieux que jamais...

## ● Discussion

Benjamin Rolland estime que le grand coupable, selon lui, de l'épidémie n'est autre que Purdue Pharma.

Michel Gandilhon abonde dans son sens. La responsabilité du laboratoire est absolument écrasante et il qualifie cette épidémie de pur scandale de santé publique.

Benjamin Rolland fait observer que si la France est encore loin, malgré quelques signaux, de connaître une épidémie addictologique d'une même ampleur que celle des États-Unis, les deux pays partagent plusieurs points communs : le malaise social des classes moyennes blanches et leurs sentiments de désœuvrement et de déclassement.

Michel Gandilhon convient que la détresse sociale en Europe pourrait constituer le terreau d'une nouvelle épidémie. Le dernier rapport de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) souligne un retour de l'héroïne pour le moins préoccupant. S'agissant plus spécifiquement des médicaments, Michel Gandilhon rappelle que l'industrie pharmaceutique est très réglementée en Europe. Par ailleurs, le rapport aux médicaments est beaucoup plus commercial aux États-Unis.

## DÉBAT : QUELLES LEÇONS TIRER DE LA CRISE SANITAIRE AMÉRICAINE ?

- Anne Borgne, présidente du RESPADD
- Pr Nicolas Authier, directeur de l'OFMA
- Pr Amine Benyamina, président de la FFA

Fabrice Olivet constate que la crise sanitaire américaine est passée relativement inaperçue dans les médias français, malgré des chiffres effarants. Le sujet, dans la presse, reste encore aujourd'hui confidentiel (et cantonné aux pages consacrées à la santé) au regard, par exemple de la violence par armes à feu. L'épidémie américaine était donc invisible pour les Français, au même titre d'ailleurs que la polémique sur l'incarcération de masse des Afro-américains qui fut pourtant au centre de la campagne présidentielle et du mouvement « *black life matters* », née en partie de la guerre contre la drogue menée par les gouvernements américains successifs. La première guerre contre la drogue, lancée par Richard Nixon dans les années 70 pour lutter contre la vente d'Héroïne, fut en réalité une guerre raciale. La stratégie du gouvernement relevait du prohibitionnisme classique et était entièrement centrée autour de l'offre de substance. Pour Nixon, il suffisait de supprimer l'offre – le dealer afro-américain – pour supprimer le produit. La « racialisation » de la guerre livrée à l'Héroïne a permis d'innocenter la substance opiacée et explique en grande partie la lente montée, dans les années 2000, de la prescription d'anti douleurs tous azimuts qui devait ne pas occasionner d'accoutumance, un mensonge rendu possible grâce au mot magique de « médicament ». En 2010, lorsque la crise iatrogène explose, le discours se déplace progressivement de l'offre vers la demande. En effet, la sociologie américaine va commencer à s'intéresser aux usagers, ces blancs pauvres déprimés par la crise. La dépendance est désormais expliquée par l'usage qui est fait d'une molécule dans un contexte socioculturel donné plutôt que par l'action de cette seule molécule. Il ne faut pas être naïf. Cette question de l'usage et de la demande n'est devenue tolérable que parce que l'épidémie touchait avant tout les populations blanches. La présidence de Donald Trump annonce, toutefois, un retour du refoulé et des discours plus traditionnels centrés exclusivement sur l'offre et appelant à la peine de mort pour les trafiquants. Fabrice Olivet est convaincu que la diabolisation des dealers, associée à une forme d'angélisme de la prescription, masque le rôle déterminant joué par le libre choix des consommateurs. Le rôle de la demande nécessite d'être remis au centre des politiques de drogues comme cela commence à être fait pour le Cannabis.

Anne Borgne fait observer que toutes les solutions envisageables pour éviter, en France, une épidémie à l'américaine ont été évoquées au cours de ces deux journées. Il lui semble que la priorité doit plus que jamais être donnée à l'information et la formation des usagers et de tous les professionnels de la santé. Plusieurs intervenants ont insisté, à ce titre, sur la nécessaire pluridisciplinarité des intervenants, à la fois dans le traitement de la douleur et dans celui de l'addiction. Les échanges ont montré que les addictologues et les médecins de la douleur ont beaucoup à apprendre les uns des autres. Des rencontres doivent donc être organisées entre les professionnels de ces deux champs, différents, mais complémentaires.

Le Pr Amine Benyamina estime que la crise qui frappe les États-Unis est une crise purement américaine. Il serait donc peu pertinent d'imaginer qu'une crise similaire puisse toucher l'Europe et la France. En revanche, identifier en France les ferments d'une crise spécifique est évidemment utile. L'idéologie française sur la douleur est très différente. En effet, la France a eu un fort retard en matière de traitement de la douleur. Pendant des années, la douleur était synonyme de guérison (on ne peut pas guérir sans souffrir). Du jour au lendemain, il a été décidé de bannir la douleur, de la supprimer complètement. Cette transition a peut-être été trop brutale.

Le Pr Nicolas Authier convient que la France est peut-être coupable d'un excès de gestion de la douleur psychique. L'effet sur le psychisme de certains antalgiques opioïdes n'est plus à prouver. D'ailleurs, certains patients continuent de prendre des morphiniques non pas tant pour leur effet sur la douleur (parfois nul), mais pour leur effet euphorisant. Cet effet des opioïdes sur le psychisme est encore largement sous-estimé en France. La question se posera également avec le Cannabis thérapeutique, car le THC altère la perception de la

souffrance que l'on veut traiter. Le Pr Nicolas Authier rappelle, par ailleurs, que la douleur chronique est toujours associée à une douleur psychique (une comorbidité psychiatrique déjà existante ou une souffrance morale liée à cette lutte permanente contre la douleur physique).

Le Pr Amine Benyamina rappelle que certaines molécules soignent également par leur caractère hédonique. Il prend pour exemple, la buspirone utilisée pour traiter l'anxiété. La molécule n'a rencontré aucun succès, car elle n'avait pas de propriétés enivrantes. Il ne faut pas nier qu'il existe un plaisir à consommer des opioïdes, les molécules ayant à la fois un effet thérapeutique et un effet de détente.

Fabrice Olivet rappelle, par ailleurs, que la France, contrairement aux États-Unis, peut s'appuyer sur une véritable politique de réduction des risques.

Anne Borgne saisit l'occasion pour évoquer le naloxone, un outil essentiel de la réduction des risques. Si, au début, des kits de naloxone gratuits ont été mis à disposition des CSAPA et des CAARUD, cette politique a été progressivement abandonnée. Or, ces kits sont extrêmement onéreux et les structures d'addictologie ne disposent pas des budgets nécessaires pour en acheter.

Un intervenant s'interroge sur la place des médias. Peuvent-ils contribuer à la politique de réduction des risques ?

Fabrice Olivet rappelle, sur ce point, que la loi du 31 décembre 1970 interdit de présenter les drogues sous un jour favorable. Ainsi, sous cet angle, la plupart des brochures de réduction des risques sont hautement condamnables.

## CONCLUSION

● **Jérôme Salomon, directeur général de la santé**

Jérôme Salomon remercie le RESPADD, partenaire fiable depuis plusieurs années, pour l'organisation de ce colloque. Il est certain que ces journées ont été l'occasion de riches échanges au regard du thème abordé et de l'étendue des questions qu'il soulève. Les antalgiques opioïdes sont des médicaments essentiels pour le traitement de la douleur et pour le traitement de la dépendance aux opiacés dans le cadre de la substitution. Il est donc indispensable de garantir leur accessibilité aux patients qui en ont besoin tout en sécurisant au mieux leur utilisation. À cet égard, en France, la délivrance des médicaments opioïdes est particulièrement réglementée, encadrée, et fait l'objet d'une surveillance continue de la part des autorités sanitaires. Les problèmes découlant de l'usage d'opioïdes peuvent toutefois survenir au sein de plusieurs populations sensiblement différentes. Plusieurs constats doivent inciter à la vigilance. On constate, une hausse de la consommation d'antalgiques opioïdes ainsi qu'une hausse des hospitalisations pour intoxication par surdose aux opioïdes, une hausse du nombre de décès par overdose et l'augmentation de la disponibilité d'opioïdes de synthèse (le fentanyl). Heureusement, la situation française est sans commune mesure avec celle aux États-Unis.

Dans ce contexte de vigilance accrue, Jérôme Salomon tient à souligner l'engagement de la Direction générale de la santé pour la prévention et la prise en charge des addictions, une des priorités de la stratégie nationale de santé 2018-2022. Il s'agit de s'inscrire dans un continuum allant de la prévention, du repérage, de l'accès aux soins et aux traitements, à la réduction des risques et des dommages. Quels sont les enjeux pour l'avenir ? Beaucoup a

été fait, mais beaucoup reste à faire. La Direction générale de la santé sera très impliquée dans la mise en œuvre du prochain plan national de mobilisation contre les addictions.

Ces journées ont été l'occasion de réunir des professionnels de l'addictologie, des spécialistes du traitement de la douleur, des acteurs des soins de premier recours, des acteurs de l'addictovigilance, des intervenants associatifs. C'est dans une approche décloisonnée et pluridisciplinaire qu'il faut travailler pour améliorer la prise en charge des personnes en difficulté avec leur consommation d'opioïdes. Jérôme Salomon assure la salle de sa détermination, et de celle de ses équipes, pour travailler à l'amélioration de la santé des usagers dans toute leur diversité.