

Dépendance aux médicaments opioïdes aux États-Unis : une énorme épidémie mortelle par surdose

- Entre 1999 et 2015 aux États-Unis d'Amérique, plus de 183 000 personnes sont mortes de surdose liée à des médicaments opioïdes, dont 22 000 personnes en 2015.

- Selon le Centers for Disease Control and Prevention (CDC, organisme de santé publique), un patient sur quatre auquel un médicament opioïde a été prescrit pour des douleurs non cancéreuses au long cours souffre de dépendance.

- La firme Purdue Pharma a commercialisé en 1995 une spécialité à base d'*oxycodone* à libération prolongée, *Oxycontin*°. Elle a mené une campagne marketing pour laquelle elle a été condamnée à une amende de plus de 600 millions de dollars, pour marketing mensonger et pratiques illégales.

- Aux États-Unis d'Amérique, cette stratégie marketing de grande ampleur a notamment comporté la promotion de la prise en charge des douleurs non cancéreuses, et a minimisé le risque de dépendance lié à la prise d'*Oxycontin*°.

- L'Agence étatsunienne du médicament (FDA) a estimé, lors de la mise sur le marché, que le risque de dépendance était plus faible avec *Oxycontin*° qu'avec celui de la spécialité à base d'*oxycodone* à libération immédiate. Elle a ensuite travaillé avec la firme Purdue Pharma pour mettre en place des mesures, notamment des modifications de notices, d'indications, des plans de gestion des risques, etc.

- Depuis 2009, aux États-Unis, les morts liées aux médicaments opioïdes et aux drogues sont la première cause de mort accidentelle, devant les accidents de la route.

- Une augmentation de l'utilisation d'autres médicaments opioïdes et de surdoses mortelles est aussi constatée avec d'autres médicaments opioïdes, dont le *féntanyl*. Une augmentation du nombre de morts par surdose d'héroïne, alternative moins chère sur le marché du trafic que ces médicaments opioïdes, est aussi constatée : en 2015, près de 13 000 personnes en sont mortes, soit quatre fois plus qu'en 2000.

- Devant cette "épidémie" généralisée, la FDA a pris diverses mesures (plan de gestion des risques,

révision des notices, etc.) pour tenter de faire face au problème, sans véritable réflexion autour de la place des médicaments opioïdes selon les situations.

- En 2016, face à l'absence de mesures efficaces et à la gravité de la situation, le CDC a publié un guide de pratique visant à limiter la prescription de médicaments opioïdes.

- Ce désastre sanitaire aux États-Unis d'Amérique rappelle que l'importance des moyens mis en œuvre par les firmes pour promouvoir les médicaments a des conséquences parfois très nocives pour la santé publique. Les soignants ont un rôle crucial de garde-fou.

Rev Prescrire 2017 ; 37 (406) : 622-629

Entre 1999 et 2015 aux États-Unis d'Amérique, plus de 183 000 personnes sont mortes de surdose liée à des médicaments opioïdes : environ 22 000 morts sur la seule année 2015, soit 62 morts en moyenne par jour, en augmentation par rapport à 2014 (environ 19 000 morts) (1,2). Les médicaments opioïdes les plus souvent impliqués dans les surdoses mortelles ont été la *méthadone*, l'*oxycodone* (*Oxynorm*°, *Oxynormo*°, *Oxycontin LP*° ou autre) et l'*hydrocodone* (non commercialisée en France) (1).

En 2012, 259 millions de prescriptions de médicaments opioïdes ont été rédigées (3).

Comment en est-on arrivé à ce que le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) appelle une "épidémie" de morts par surdose de médicaments opioïdes ?

Voici les principaux éléments qui ont contribué à ce désastre sanitaire.

Prise en charge de la douleur et risque de dépendance aux médicaments opioïdes

Au cours du milieu des années 1980, ne pas soulager les douleurs est devenu de moins en moins acceptable. La crainte de la survenue de dépendances aux opioïdes dits forts, tels que la *morphine*, semblait être une des causes de traitement insuffisant de la douleur. En 1986, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié un guide affirmant, sur la base d'un consensus d'experts, que toutes les douleurs cancéreuses pouvaient être soulagées et

que les médicaments antalgiques utilisés à bon escient soulageaient 90 % des patients (4,5). Dans les années 1990, divers guides de pratique clinique étatsuniens ont fait de la prise en charge de la douleur une priorité (4).

Entre 1999 et 2014, aux États-Unis, les ventes de médicaments opioïdes ont été quasiment multipliées par 4 (6). En 2016, selon le CDC, un médicament opioïde était prescrit à une personne sur cinq sans que cela soit lié à des douleurs cancéreuses ni même à des douleurs.

Les effets psychotropes des opioïdes sont à l'origine d'un potentiel addictif important (7). Selon le CDC, aux États-Unis, en 2010, un patient sur quatre auquel un médicament opioïde a été prescrit au long cours pour soulager des douleurs non cancéreuses souffrait de dépendance (1). En 2011, plus de 1 000 personnes par jour, en moyenne, ont été soignées en urgence pour mésusage de médicaments opioïdes. En 2014, le CDC estimait à environ 2 millions le nombre d'adultes dépendants ou en situation d'abus de médicaments opioïdes (1).

Oxycontin° : l'opioïde le plus détourné aux États-Unis dans les années 2000

En 1995, un médicament à base d'*oxycodone* à libération prolongée, opioïde dit fort (de palier III dans l'échelle de l'OMS), a été commercialisé aux États-Unis sous le nom d'Oxycontin°, sans avantage démontré par rapport aux spécialités à base de *morphine* par voie orale. Mais l'avantage d'un nombre de prises plus faible qu'avec l'*oxycodone* à libération immédiate a été largement mis en avant. L'*oxycodone* est classée comme stupéfiant aux États-Unis ("schedule II") (a)(8à10).

Aux États-Unis, les prescriptions d'Oxycontin° sont passées de 316 000 en 1996 à plus de 6,2 millions en 2002 pour un chiffre d'affaires de 3 milliards de dollars en 2001-2002. En 2001, Oxycontin° était la spécialité pharmaceutique la plus prescrite en cas de douleur modérée à sévère (9).

Des rapports faisant état d'un usage détourné d'Oxycontin° ont été publiés au début des années 2000 et, en quelques années, il est devenu le médicament le plus souvent objet d'abus ou d'usage détourné aux États-Unis (11). Les comprimés à libération prolongée contiennent généralement plus d'*oxycodone* que les formes à libération immédiate. Une fois les comprimés mâchés, ou écrasés et réduits en poudre puis dissous dans l'eau, inhalés ou directement injectés, l'effet est semblable à celui de l'héroïne (4).

Oxycontin° : marketing pharmaceutique "agressif" et à grande échelle

En 2003, le General Accounting Office (GAO), organisme indépendant qui travaille pour le Congrès étatsunien, a analysé les causes possibles de ce qui était, déjà, un problème sanitaire sérieux (4,12).

En 2007, le Bureau des enquêtes criminelles de l'agence étatsunienne du médicament (Food and Drug Administration (FDA)), chargé d'enquêter sur les infractions éventuelles aux lois de santé qui présentent un danger pour la santé publique, a révélé un programme à long terme, illégal, de la firme Purdue Pharma pour promouvoir massivement Oxycontin° (13,14). La firme a plaidé coupable et a été condamnée à payer plus de 600 millions de dollars d'amende. Trois dirigeants de la firme ont aussi plaidé coupable de violation de la réglementation, et ont été condamnés à payer une amende (13).



Dans le contexte d'une utilisation plus facile des opioïdes pour soulager des douleurs, la firme Purdue Pharma a appliqué une stratégie marketing "agressive" et à grande échelle auprès des médecins généralistes et spécialistes pour les inciter à prescrire Oxycontin° pour lutter contre les douleurs non cancéreuses. Le GAO a considéré cette stratégie comme un des principaux facteurs des dépendances et abus (4).

Visite médicale et recrutement de leaders d'opinions intenses. Pendant les 5 premières années de commercialisation d'Oxycontin°, entre 1996 et 2001, la firme a organisé plus de 40 conférences sur le traitement de la douleur, au cours desquelles elle recrutait des participants pour qu'ils deviennent des conférenciers officiels : plus de 5 000 médecins, pharmaciens et infirmiers y ont participé (4,9).

Grâce à l'analyse de données de prescriptions des médecins dans l'ensemble des États-Unis, la firme a identifié les médecins les plus gros prescripteurs d'opioïdes, pour en faire les cibles privilégiées des visiteurs médicaux (9).

Entre 1996 et 2000, la firme Purdue Pharma a plus que doublé le nombre de visiteurs médicaux chargés de la promotion d'Oxycontin° auprès notamment des médecins généralistes, des infirmiers en onco-

a- L'oxycodone fait partie des substances contrôlées par la Drug Enforcement Administration (DEA), administration étatsunienne chargée de la surveillance des drogues. Elle est classée « schedule II substance », c'est-à-dire la classe des médicaments les plus à risque d'addiction, de détournement et d'abus, et dont la prescription et la dispensation doivent répondre à des règles précises. Jusqu'en 2007, les médicaments de cette classe ne pouvaient être prescrits et dispensés que pour une durée de 30 jours, avec renouvellement par une nouvelle prescription. Depuis 2007, la prescription est soumise à l'appréciation du médecin qui peut prescrire un traitement de 90 jours sans obligation de renouvellement chaque mois (réf. 4,34,40).

logie, des pharmaciens, des hôpitaux, etc. Ces visiteurs médicaux étaient motivés par des primes élevées : en 2001, le salaire annuel moyen des 671 visiteurs médicaux était de 55 000 dollars, leur bonus annuel moyen de 71 500 dollars, allant jusqu'à 240 000 dollars (4,9).

En 2007, l'enquête de la FDA a établi que la firme avait entraîné ses visiteurs médicaux à déformer la réalité auprès des soignants. Ces visiteurs devaient expliquer que la prise d'Oxycontin° ne provoquait pas d'euphorie et exposait à un moindre risque de dépendances que celle des médicaments opioïdes à libération immédiate ; et entretenir l'idée fautive selon laquelle Oxycontin° exposait à moins de dépendances que la *morphine* (13). La firme a faussement prétendu qu'Oxycontin° provoquait moins de fluctuations de dose que l'*oxycodone* à libération immédiate, et que la prise de faibles doses d'Oxycontin° pouvait être arrêtée brusquement sans symptômes de sevrage (b)(13).

Matériel promotionnel, échantillons gratuits.

Les visiteurs ont distribué aux médecins environ 34 000 "coupons de démarrage" permettant des prescriptions gratuites d'Oxycontin°, allant de 7 jours à 30 jours (9). Ils ont offert aux prescripteurs quantité d'objets promotionnels, notamment des crayons assortis de diagrammes pour convertir des doses d'autres opioïdes en doses d'Oxycontin°, des chapeaux de pêche, des jouets en peluche, des CD de musique (dont un "Get in the swing with Oxycontin°"), des tasses à café délivrant des messages au contact de la chaleur, des balles de golf (4,9).

Une firme très présente dans la "formation" de soignants.

Selon le GAO, entre 1996 et 2002, la firme Purdue Pharma a financé ou sponsorisé plus de 20 000 programmes de formation concernant la douleur (4). Entre 2001 et 2002, elle a notamment financé neuf programmes pour former des médecins hospitaliers et des équipes soignantes aux standards de prise en charge de la douleur (4). La firme Purdue Pharma était une des deux firmes finançant les formations à la prise en charge de la douleur de l'organisme officiel d'accréditation d'établissements et de programmes de soins aux États-Unis (la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, Jcaho). Elle avait l'exclusivité de la fourniture de certains supports (vidéos ou livre) sur son site. Selon le GAO, « il est possible que la participation de la firme Purdue Pharma aux activités de la Jcaho ait contribué à la promotion d'Oxycontin° à l'hôpital » (4,15).

La firme Purdue Pharma a aussi financé divers sites internet de formation de professionnels de santé et de sociétés dites savantes, tels qu'un site intitulé Family Practice, ou les sites de l'American Chronic Pain Association et de l'American Academy of Pain Medicine. En 2003, le GAO signalait que la firme Purdue Pharma et d'autres firmes commercialisant des antalgiques opioïdes faisaient partie des financeurs de l'American Pain Society (4).

Envahissement publicitaire des journaux médicaux et sites grand public dédié à la douleur.

Le budget de la firme Purdue Pharma destiné à la publicité pour Oxycontin° dans la presse médicale est passé de 700 000 dollars en 1996 à environ 4,6 millions de dollars en 2001 (4). En 2000, la firme a financé un article sur l'utilisation d'Oxycontin° dans les douleurs liées à l'arthrose publié dans les *Archives of Internal Medicine*, puis a commandé 10 000 exemplaires de cet article qu'elle a ensuite diffusés aux médecins (16).

En 1997, un site internet, "Partners against pain", a été créé par la firme Purdue Pharma pour diffuser aux patients et aux soignants des informations sur la douleur et sur Oxycontin°. En 2002, le site répertoriait environ 33 000 médecins, présentés comme des soignants prenant en charge la douleur (4).

Quand les abus ont commencé à être connus, la firme a mené une série d'actions notamment à la demande de la FDA. Elle a ainsi financé un site internet à l'intention des jeunes, "painfully obvious.com", au motif notamment de susciter les échanges sur les dangers de l'abus des médicaments sur prescription (4,11).

Une promotion délibérée dans le traitement des douleurs non cancéreuses.

Oxycontin° a été largement promu aux États-Unis pour le traitement des douleurs non cancéreuses, notamment auprès des médecins généralistes qui, en 2003, effectuaient environ la moitié des prescriptions d'Oxycontin°. En 1999, le traitement des douleurs non cancéreuses représentait plus de 86 % du marché des opioïdes. Entre 1997 et 2002, les prescriptions d'Oxycontin° pour des douleurs non cancéreuses ont été quasiment multipliées par 10, celles pour les douleurs cancéreuses par 4 (9).

b- En 2016, une investigation du *Los Angeles Times* (sur la base de données internes à la firme Purdue Pharma obtenues à la suite de procès, de données publiques ou auprès de la FDA) a remis en question la notion de libération prolongée associée à Oxycontin°. Lors de la mise sur le marché, Oxycontin° a été présenté comme un progrès lié à sa plus longue durée d'action (de 12 heures). Cette durée permettait, selon la firme, un soulagement en douceur et prolongé de la douleur avec une prise le matin et une autre le soir. Les patients n'avaient plus ainsi à se relever la nuit. Or, il semblerait que le soulagement effectif de la douleur ne soit pas aussi long. Dès les essais cliniques, il est apparu qu'un grand nombre de patients avaient besoin de reprendre de l'oxycodone à libération prolongée moins de 12 heures après la dernière prise. Après commercialisation, des informations de prescriptions ont fait apparaître, vers la fin des années 1990, que les prescripteurs avaient tendance à réduire le délai entre les prises en raison de la réapparition de la douleur, voire de l'apparition de symptômes de manque. La firme, via les visiteurs médicaux, a incité les soignants à augmenter les doses pour compenser (réf. 41). Suite à la publication de cette investigation, un sénateur a demandé au département de Justice, à la FDA et à la Commission fédérale du commerce (Federal Trade Commission) l'ouverture d'une enquête pour en savoir plus sur les agissements de la firme Purdue Pharma à ce sujet (réf. 42).

Minimisation systématique du risque de dépendance. La firme a régulièrement minimisé le risque de dépendance lié à la prise de médicaments opioïdes dans les douleurs non cancéreuses. Selon une étude intégrant des documents promotionnels de la firme Purdue Pharma, les visiteurs médicaux devaient prétendre que le risque d'addiction était inférieur à 1 % (9). Le GAO rapporte qu'une telle affirmation figurait aussi dans certaines vidéos de la firme Purdue Pharma sur les médicaments opioïdes (4).

Pour cela, la firme a délibérément mis en avant les données en faveur d'un faible risque d'addiction, et ignoré les données contradictoires existantes. Elle s'appuyait notamment sur une lettre d'une dizaine de lignes aux éditeurs, publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 1980, dans laquelle les auteurs avaient observé seulement 4 cas de dépendance dans leur hôpital sur environ 12 000 patients hospitalisés traités par des opioïdes (9,17).

Oxycontin[®] : laxisme de l'agence du médicament étatsunienne (FDA)

En 2003, face à l'épidémie de morts par surdose d'opioïdes, le GAO, a aussi analysé l'action des agences étatsuniennes telles que la FDA et la Drug Enforcement Administration (DEA), agence chargée de l'application des lois sur les stupéfiants (4,18).

Contrôle a posteriori de publicités : diffusion de messages abusifs pendant plusieurs années. Aux États-Unis, le contrôle de la publicité pour les médicaments se faisant a posteriori, la FDA a contrôlé des publicités pour Oxycontin[®] parfois seulement plusieurs années après leur diffusion. Par exemple, en 1998, 15 000 exemplaires d'une vidéo intitulée « *Je suis revenue à la vie : des patients en souffrance racontent leur histoire* » ont été distribués par les visiteurs médicaux aux médecins généralistes sans que la firme Purdue Pharma l'ait soumise à l'accord de la FDA pour contrôle. Cette vidéo, a été diffusée sous cette forme puis sous une autre version en 2001, soumise cette fois à la FDA, qui ne l'a contrôlée qu'en 2002. Cette vidéo, qui encourageait les patients à signaler leur douleur aux soignants et minimisait le risque de dépendance, a ainsi été diffusée pendant plusieurs années avant d'être contrôlée par la FDA (4,16).

Il existe d'autres exemples de messages abusifs qui ont pu être diffusés avant contrôle de la FDA comme une publicité dans les journaux professionnels qui faisait la promotion d'Oxycontin[®] en première intention dans les douleurs de l'arthrose (en 2000), ou une autre qui minimisait le risque de dépendance lié à la prise d'Oxycontin[®] (en 2003) (16).

Risque de dépendance : minimisé dans des documents d'agence. En 2002, selon un responsable de la FDA auditionné au Sénat étatsunien, la FDA a sous-estimé le risque de dépendance lors de la mise sur le marché d'Oxycontin[®], risque qu'elle

a considéré comme moins important qu'avec l'oxycodone à libération immédiate (4,19). Avant 2001, la notice d'Oxycontin[®] mentionnait que la dépendance aux opioïdes était rare lors de traitements antalgiques justifiés. Le risque accru de surdose mortelle en cas d'injection ou d'inhalation des comprimés une fois écrasés, était pourtant connu de la FDA, et avait justifié l'inclusion d'un avertissement à ce sujet dans cette notice (19).

Toujours selon ce responsable, la FDA a travaillé avec la firme Purdue Pharma pour lutter contre les abus et le risque de dépendance, en mettant en place diverses mesures de mises en garde sur les notices principalement, ou d'information des soignants, informations rédigées parfois aussi par la firme (4,19).

Oxycodone, autres médicaments opioïdes : usage à la hausse

Depuis 2009, les morts liées aux médicaments opioïdes et aux drogues sont devenues la première cause de mort accidentelle aux États-Unis, devant les accidents de la route (20).

Utilisation d'oxycodone et d'autres médicaments opioïdes : en hausse au cours des années 2000. L'utilisation d'autres médicaments opioïdes que l'oxycodone, notamment le *fentanyl* (Actiq[®], Durogesic[®] ou autre) et l'*hydrocodone* a aussi fortement augmenté aux États-Unis. Entre 1997 et 2002 par exemple, les prescriptions d'oxycodone ont augmenté d'environ 400 %, celles de *fentanyl* de 220 %, et celles de *morphine* de 70 % (9).

En 2015, environ 9 500 personnes sont mortes de surdose en médicaments opioïdes dits synthétiques autres que la *méthadone* utilisée en traitement de substitution de l'héroïne, en particulier de surdose en *fentanyl*, avec une augmentation de 72 % par rapport à 2014 (notamment liées à du *fentanyl* fabriqué illégalement et vendu pour ses effets comparables à ceux de l'héroïne) (c)(21,22).

Passages fréquents des médicaments opioïdes à l'héroïne. Au début de leur commercialisation au milieu des années 1990, les médicaments opioïdes étaient peu coûteux, et sont devenus une alternative moins chère à l'héroïne sur le marché des drogues aux États-Unis. Puis, en raison notamment d'une demande accrue liée à la dépendance et d'un accès moins facile auprès de prescripteurs devenus plus réticents au fil du temps, ces médicaments sont devenus plus chers sur le marché du trafic, au point que des usagers dépen-

c- Le CDC définit 4 catégories d'opioïdes : les opioïdes naturels (*morphine, codéine*) et les opioïdes semi synthétiques (*oxycodone, hydrocodone, hydromorphone, oxymorphone*) ; la *méthadone* (opioïde synthétique) ; des opioïdes synthétiques autres que la *méthadone* (*tramadol, fentanyl*) ; l'héroïne (réf. 2).

dants d'opioïdes médicamenteux se sont tournés vers l'héroïne, devenue moins chère (11,20,23). Le nombre de morts par surdose en héroïne a quadruplé entre 2000 et 2015, pour atteindre près de 13 000 morts en 2015 (24).

D'après le CDC, l'un des facteurs de dépendance à l'héroïne identifié est la dépendance à un médicament opioïde : environ 3 usagers d'héroïne sur 4 déclarent avoir commencé par des médicaments opioïdes avant l'héroïne (20,24à26).

Ainsi, globalement, en 2014 et 2015, le nombre de morts liées aux médicaments opioïdes tels que l'*oxycodone* a légèrement diminué, alors que celui des morts liées au *fentanyl* (prescrit ou non) ou à l'héroïne a augmenté (20,25).

Une épidémie généralisée mais des agences toujours pas à la hauteur

En 2002, un comité d'experts réunis par la FDA (advisory committee) s'est prononcé contre d'éventuelles restrictions à la prescription d'opioïdes, au motif que cela constituerait une régression dans le traitement de la douleur au détriment des patients (19). Sur les 10 experts, 5 étaient des consultants ou des investigateurs d'essais cliniques pour la firme Purdue Pharma (27).

Depuis 2002, la FDA a pris diverses mesures (plan de gestion des risques, révision des notices, etc.) pour tenter de faire face au problème (8).

Autorisation de nouvelles formes d'opioïdes pour en contrecarrer l'usage détourné. En 2010, la FDA a autorisé la mise sur le marché d'une nouvelle forme d'Oxycontin° dite "abuse-deterrent", c'est-à-dire censée contrecarrer l'usage détourné du médicament, en rendant plus difficile l'écrasement des comprimés pour empêcher l'inhalation ou l'injection d'une grande quantité susceptible de provoquer un shoot. Ces autorisations de mise sur le marché (AMM) ont pratiquement toutes été octroyées sans l'avis de comités d'experts indépendants (8,28).

Malgré l'inquiétude de la communauté médicale devant ces médicaments parfois très fortement dosés en opioïdes, la FDA a beaucoup misé sur ces nouvelles formes d'opioïdes (à base d'*oxycodone*, d'*hydrocodone* ou de *morphine*) dites "abuse-deterrent" pour limiter l'usage détourné : entre 2010 et 2016, elle a autorisé la mise sur le marché sous forme "abuse-deterrent" de 9 spécialités à base d'opioïdes non associés à libération prolongée, et a rédigé un guide de pratique à destination des firmes pour les aider à développer ce type de médicaments (8,28). Pourtant, la FDA a convenu elle-même que ces formulations ne prévenaient pas de la forme la plus simple d'abus qui consiste à avaler plusieurs comprimés intacts en une seule fois (28).

Selon la Drug Enforcement Administration (DEA), la nouvelle forme d'Oxycontin° en a effectivement diminué le détournement, avec pour conséquence un report vers l'usage d'héroïne chez les patients déjà dépendants (20).

Des spécialités à base d'opioïdes sur le marché, même fortement dosées, contre l'avis d'experts. La FDA a continué à autoriser la mise sur le marché d'autres médicaments opioïdes, non "abuse-deterrents", dont en 2013, un médicament à base d'*hydrocodone* (Zohydro°), 10 fois plus dosé en *hydrocodone* que les comprimés d'autres spécialités à base d'*hydrocodone*. Cette autorisation a été délivrée par la FDA, contre l'avis d'un comité d'experts extérieurs (29,30). En 2014, 28 procureurs généraux et 40 associations notamment de professionnels de santé de protection, des consommateurs, parmi lesquelles Public Citizen, ont demandé à la FDA de retirer le médicament du marché, en vain (29à32).

Des agences qui continuent à collaborer étroitement avec les firmes pharmaceutiques. À partir de 2011, la Drug Enforcement Administration (DEA) a lutté contre les "pill-mills", littéralement "moulins à pilules", notamment : cliniques, médecins ou pharmaciens connus pour prescrire et dispenser des opioïdes de façon inconsidérée (20,33). Mais comme pour la FDA, l'efficacité des actions de la DEA a été parfois remise en

DERNIÈRE MINUTE

Retrait d'une forme d'oxymorphone aux États-Unis en raison des dégâts

Dans un communiqué de presse du 8 juin 2017, la FDA a annoncé avoir demandé de retirer la spécialité Opana ER° (*oxymorphone* à libération prolongée) à la firme qui la commercialise aux États-Unis d'Amérique. Cette décision, inédite pour un opioïde selon la FDA elle-même, fait suite à l'avis d'un comité d'experts (advisory committee) qui ont estimé, sur la base de données post-commercialisation, que la balance bénéfices-risques de cette spécialité était défavorable.

Alors que cette spécialité avait été présentée par la firme comme une forme évitant son détournement, dans les faits sa large utilisation inhalée ou injectée aux États-Unis a contribué à une épidémie d'hépatite C et d'infection par le HIV. La FDA signale que cette utilisation a aussi été à l'origine de microangiopathies thrombotiques. Cette spécialité était commercialisée aux États-Unis depuis 2006, et sous cette forme, censée éviter les détournements, depuis 2012. En 2013, la FDA s'était prononcée contre un retrait du marché demandé par une pétition de citoyens en raison d'inquiétudes sur la sécurité et l'efficacité du médicament (1,2).

©Prescrire

1- US FDA "FDA requests removal of Opana ER for risks related to abuse" 8 juin 2017 : 2 pages.

2- US FDA "Timeline of Selected FDA Activities and Significant Events Addressing Opioid Misuse and Abuse". Site www.fda.gov consulté le 7 février 2017 : 20 pages.

Pallier les effets indésirables des opioïdes : un marché juteux

Dans un contexte d'utilisation massive des opioïdes, le traitement de leurs effets indésirables devient aussi un marché. Le marché total des ventes de médicaments opioïdes est estimé à environ 9,5 milliards de dollars en 2015. Selon ces estimations, le marché des médicaments de la prise en charge des surdoses représentait 1,3 milliard de dollars, celui des autres effets indésirables tels que la constipation entre 1,9 et 4,8 milliards de dollars (1).

Naloxone utilisable en urgence en ville aux États-Unis.

La FDA a autorisé la mise sur le marché de spécialités à base de *naloxone*, un antagoniste des récepteurs opioïdes, qui agit comme antidote en cas de surdose d'un opioïde : en 2014, un stylo auto-injecteur à base de *naloxone*, autorisé (via une procédure accélérée) pour une administration en ville, à la demande notamment de soignants ; puis en 2015, un spray nasal à base de *naloxone* (2).

Depuis 2015, certains états des États-Unis d'Amérique ont équipé et entraîné les forces de l'ordre pour reconnaître une surdose d'opioïdes et injecter la *naloxone*. Dans la plupart des États, des lois appelées "Good samaritan laws" garantissent l'immunité aux personnes ayant fait appel aux services d'urgence pour une surdose, ces personnes ne pouvant plus être poursuivies en justice pour possession ou usage de drogues, ce qui auparavant réduisait l'accès aux soins d'urgence (3à5).

Soulagement de la constipation liée aux opioïdes : un marché attractif.

Plusieurs spécialités destinées à soulager la constipation chez les patients consommant des médicaments opioïdes ont été autorisées aux États-Unis et en Europe. Entre autres, en 2014, une association à doses fixes d'*oxycodone* et de *naloxone* ; et une spécialité à base de *naloxégol* censée diminuer la constipation (2,5à8). Selon une étude de la firme AstraZeneca qui commercialise le *naloxégol* aux États-Unis, plus d'un tiers des patients sous antalgique opioïde souffrent de constipation (9).

En février 2016, lors de la finale du Super Bowl, plus gros événement télévisuel américain (114 millions de téléspec-

tateurs), une publicité a été diffusée, notamment par la firme AstraZeneca, concernant la constipation liée aux médicaments opioïdes. Cette publicité d'une minute (représentant une dépense d'environ 10 millions de dollars), sans mentionner le médicament, renvoie vers un site internet d'informations générales sur la "constipation induite par les médicaments opioïdes" (comme s'il s'agissait d'une affection "méconnue"), site qui renvoie lui-même sur un site dédié à ce médicament (9,10). Diverses associations telles que la US Pain Foundation ou l'American Chronic Pain Association sont citées comme partenaires de cette publicité, pour un médicament dont le marché potentiel a été estimé à près de 2 milliards de dollars en 2017 (9).

©Prescrire

1- Eunchang Cha A "The drug industry's answer to opioid addiction : more pills" *The Washington Post* ; site www.washingtonpost.com consulté le 11 mai 2017 : 6 pages.

2- US Food and drug administration "Timeline of Selected FDA Activities and Significant Events Addressing Opioid Misuse and Abuse". Site www.fda.gov consulté le 7 février 2017 : 20 pages.

3- US Department of Justice - Drug Enforcement Administration "2015 National drug threat assessment summary" octobre 2015 : 81 pages.

4- National conference of state legislatures "Drug overdose immunity and good Samaritan laws" 8 janvier 2016. Site www.ncsl.org consulté le 13 janvier 2017 : 3 pages.

5- US Department of Justice - Office of Public Affairs "Justice news. Attorney General Holder Announces Plans for Federal Law Enforcement Personnel to Begin Carrying Naloxone" 31 juillet 2014. Site www.justice.gov consulté le 23 mars 2017 : 3 pages.

6- Prescrire Rédaction "Oxycodone + naloxone (Targinact®). En rester à la morphine et l'utilisation optimale de laxatifs" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (344) : 412-413.

7- US Food and drug administration "FDA News Release. FDA approves Movantik for opioid-induced constipation" 16 septembre 2014 : 3 pages.

8- Prescrire Rédaction "Naloxégol (Moventig®) et constipation liée aux opioïdes. Des effets indésirables abdominaux probablement aussi gênants que la constipation" *Rev Prescrire* 2017 ; **37** (403) : 325-327.

9- Hamilton K "The story behind that super bowl ad for Americans constipated by painkillers" 8 février 2016. Site news.vice.com consulté le 3 novembre 2016 : 10 pages.

10- "Super bowl commercials 2016 : how much does an ad cost ?" 7 février 2016. Site www.heavy.com consulté le 7 février 2017 : 3 pages.

question, car la DEA a notamment travaillé, comme la FDA, en collaboration avec la firme Purdue Pharma (d)(11,34,35).

En février 2016, la FDA a présenté un nouveau plan d'action toujours dans l'intention annoncée de limiter abus et usage détourné des médicaments opioïdes (8,36). Le plan continue d'associer des mesures de surveillance après commercialisation, des demandes d'études aux firmes, des projets d'élaboration d'alternatives aux opioïdes, de guides de pratique clinique, etc. (8). La collaboration avec les firmes y tient encore une place importante.

2016-2017 : nouvelles initiatives face à l'inefficacité des mesures précédentes

Devant l'inefficacité de nombre d'actions pour limiter l'usage parfois inconsidéré des opioïdes, d'autres acteurs se sont emparés de la question. Par exemple, fin 2016-début 2017, une sénatrice étatsunienne a demandé aux firmes commercialisant cinq des médicaments opioïdes les plus vendus (Purdue Pharma, Janssen Pharmaceuticals, Insys Therapeutics, Mylan et Depomed) de fournir leurs documents de vente et marketing. Selon elle, la sous-estimation

d- Selon des investigations du *Washington Post*, des firmes pharmaceutiques seraient intervenues pour freiner les ardeurs de la DEA, sans compter qu'entre 1999 et 2016, la firme Purdue Pharma, ainsi que les compagnies d'avocats la représentant, auraient embauché 42 employés de la DEA (réf. 33,43).

du risque de dépendance et l'incitation à la prescription d'opioïdes à forte dose pour toutes les douleurs sont responsables de la situation, et elle souhaitait de cette façon connaître l'implication de chaque firme (37). Elle a aussi demandé une enquête concernant les lenteurs de la DEA à faire appliquer certaines lois concernant notamment la distribution de médicaments opioïdes (35).

Autre exemple : en 2016, devant la gravité de la situation et l'insuffisance des mesures existantes, le CDC a entrepris de réaliser une synthèse des données de l'évaluation, avec méta-analyse, puis de publier un guide de pratique destiné aux soignants de premier recours (38).

Les principales recommandations de ce guide concernent un choix raisonné des opioïdes, basé sur l'évaluation de la balance bénéfices-risques pour chaque patient ainsi que la prévision de l'arrêt et de ses modalités dès l'instauration d'un traitement. Parmi les 12 recommandations figurent en premier lieu celle de préférer les médicaments non opioïdes pour soulager les douleurs chroniques (38). Ce guide vise aussi à s'attaquer à des idées reçues, que les données contredisent : croyances notamment dans le fait que les opioïdes seraient sans risque à condition que les doses soient augmentées lentement, que le risque de dépendance serait minime, et qu'ils sont efficaces dans le traitement à long terme des douleurs chroniques. Selon le CDC, les données sont en faveur d'une preuve de l'efficacité des opioïdes à court terme mais les preuves sont insuffisantes pour montrer que les opioïdes contrôlent efficacement les douleurs chroniques sur le long terme, et il y a des preuves que d'autres traitements sont efficaces avec moins de risques (38,39).

Chacun a un rôle à jouer pour éviter ce type de désastre sanitaire

Il ne s'agit pas par ce texte de remettre en cause systématiquement le recours à des médicaments opioïdes pour prendre en charge des douleurs. Les médicaments opioïdes sont à double tranchant, efficaces sur les douleurs, mais aussi facteurs de dépendance, et la balance bénéfices-risques est à peser pour chaque patient.

Les opioïdes utilisés diffèrent d'un pays à l'autre mais les problèmes et questions que pose leur utilisation sont similaires dans tous les pays.

Ce désastre sanitaire aux États-Unis d'Amérique rappelle que les nombreux moyens mis en œuvre par les firmes pour promouvoir les médicaments ont des conséquences parfois très nocives pour la santé publique. Et aussi que les autorités sanitaires ont à prendre leurs responsabilités pour surveiller les effets, notamment addictifs, des médicaments, à agir efficacement contre les dérives et à protéger les patients.

Quelle que soit l'organisation des soins, l'expérience étatsunienne invite chacun à réfléchir à sa propre pratique quant à l'utilisation des opioïdes à bon escient, en France comme ailleurs, que l'on soit soignant, décideur ou tout autre acteur de santé (y compris les médias) (e,f).

S'agissant de médicaments sur prescription, cela rappelle aussi que se contenter de suivre les recommandations des autorités sanitaires, parfois paralysées par des intérêts contradictoires, ne garantit pas une meilleure qualité des soins.

Adapter les choix de traitements sur des bases solides demande, entre autres, que les soignants préservent leur indépendance vis-à-vis de l'influence d'intérêts particuliers.

©Prescrire

Le tramadol, l'oxycodone, le fentanyl en France

En 2016, environ 6,5 millions de personnes ont présenté au remboursement par la Sécurité sociale au moins une boîte de tramadol, seul (environ 3 millions de personnes) ou en association (environ 3,5 millions de personnes), pour un total d'environ 45 millions de boîtes (1).

En 2016, environ 274 000 personnes ont présenté au remboursement au moins une boîte d'oxycodone, pour un total de 5,5 millions de boîtes (1).

En 2016, environ 244 000 personnes ont présenté une boîte de fentanyl (toutes formes confondues) pour un total d'environ 3,1 millions de boîtes (1).

©Prescrire

e- Avec la diminution des ventes d'Oxycontin® depuis le début des années 2010 aux États-Unis, la firme MundiPharma, associée à la firme Purdue Pharma, a mis en place un marketing de grande ampleur dans divers autres pays du monde, notamment en Amérique du Sud, en Asie, en Espagne, qui reprend des méthodes déjà employées par la firme Purdue Pharma : le recrutement des médecins spécialisés dans la prise en charge de la douleur pour en faire des leaders d'opinion chargés de présentations lors de congrès, et des discours minimisant le risque d'addiction. D'autres firmes pharmaceutiques essaient aussi de développer le marché des médicaments opioïdes en dehors des États-Unis (réf. 44).

f- Les États-Unis ne sont pas le seul pays à faire face à ce désastre. Le Canada est aussi confronté à une épidémie de surdoses mortelles d'opioïdes sur prescription, en particulier de fentanyl, considérée depuis 2016 comme une urgence de santé publique (réf. 45). Comme aux États-Unis, le point de départ a été l'augmentation des prescriptions d'opioïdes pour traiter des douleurs chroniques (réf. 45). Les mesures envisagées sont notamment l'information de la population sur les risques liés aux opioïdes et l'amélioration de la prescription.

1. "OpenMedic NB_2016_atc5.CSV" Site www.ameli.fr consulté le 23 mai 2017.

Extraits de la recherche documentaire Prescrire

1- Centers for disease control and prevention "Prescription opioid overdose data" 16 décembre 2016. Site www.cdc.gov consulté le 9 janvier 2017 : 2 pages.

2- Centers for disease control and prevention "Opioid data analysis" 16 décembre 2016. Site www.cdc.gov consulté le 9 janvier 2017 : 3 pages.

3- Centers for disease control and prevention "Opioids painkiller prescribing" 1^{er} juillet 2014. Site www.cdc.gov consulté le 7 avril 2017 : 9 pages.

4- United States General Accounting Office "Report to Congressional Requesters GAO-04-110. Prescription drugs. OxyContin abuse and diversion and efforts to address the problem" décembre 2003. Site www.gao.gov consulté le 17 novembre 2016 : 63 pages.

5- World Health Organization "Cancer pain relief" 1986 : 74 pages.

6- Centers for disease control and prevention "Prescribing data" Site www.cdc.gov consulté le 7 février 2017 : 5 pages.

7- Prescrire Rédaction "Complexité de l'effet antalgique des opioïdes" *Rev Prescrire* 2015 ; **35** (385) : 834.

8- US FDA "Timeline of Selected FDA Activities and Significant Events Addressing Opioid Misuse and Abuse" Site www.fda.gov consulté le 7 février 2017 : 20 pages.

9- Van Zee A "The Promotion and marketing of Oxycontin : commercial triumph, public health tragedy" *Am J Public Health* 2009 ; **99** (2) : 221-227.

10- Prescrire Rédaction "Oxycodone par voie orale (Oxycontin LP®). Pas d'avantage sur la morphine orale" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (232) : 649-651.

11- Jayawant S et Balkrishnan R "The controversy surrounding Oxycontin abuse : issues and solutions" *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2005 ; **1** (2) : 77-82.

12- United States General Accounting Office "About GAO". Site www.gao.gov consulté le 17 novembre 2016 : 1 page.

13- US FDA "FDA announces results of investigation into illegal promotion of Oxycontin by the Purdue Frederick Company, Inc" 10 mai 2007. Site www.fda.gov consulté le 10 février 2017 : 2 pages.

14- US FDA "What OCl investigates" Site www.fda.gov consulté le 10 février 2017 : 2 pages.

15- "Joint Commission FAQ page. About the Joint Commission" Site www.jointcommission.org consulté le 11 janvier 2017 : 1 page.

16- Lexchin J et Kohler JC "The danger of imperfect regulation : Oxycontin use in the United States and Canada" *Int J Risk Saf Med* 2011 ; **23** : 233-240.

17- Porter J et Jick H "Addiction rare in patients treated with narcotics" *N Engl J Med* 1980 ; **302** (2) : 123.

18- "DEA Mission statement" Site www.dea.gov consulté le 17 février 2017 : 1 page.

19- Department of health and human services "Statement by John K. Jenkins, MD Director, office of new drugs center for drug evaluation and research Food and drug administration department of health and human services for the hearing on Oxycontin : balancing risks and benefits before the US senate. Committee on health, education, labor, and pensions" 12 février 2002 : 13 pages.

20- US Department of Justice - Drug Enforcement Administration "2015 National drug threat assessment summary" octobre 2015 : 81 pages.

21- Centers for disease control and prevention "Fentanyl. Illegally-made fentanyl use is on the rise" 16 décembre 2016. Site www.cdc.gov consulté le 16 février 2017 : 4 pages.

22- Centers for disease control and prevention "Fentanyl. What is fentanyl?" 16 décembre 2016. Site www.cdc.gov consulté le 16 février 2017 : 3 pages.

23- Huffington Post "How a big drug company inadvertently got americans hooked on heroin" 24 février 2014. Site www.huffingtonpost.com consulté le 4 novembre 2016 : 8 pages.

24- Centers for disease control and prevention "Heroin" 9 février 2017. Site www.cdc.gov consulté le 16 février 2017 : 4 pages.

25- Centers for disease control and prevention "Understanding the epidemic. Heroin use" 16 décembre 2016. Site www.cdc.gov consulté le 10 février 2017 : 3 pages.

26- Centers for disease control and prevention "Today's heroin epidemic" 7 juillet 2015. Site www.cdc.gov consulté le 16 février 2017 : 5 pages.

27- Whoriskey P "Rising painkiller addiction shows damage from drugmakers' role in shaping medical opinion" *The Washington Post* 30 décembre 2012 : 11 pages.

28- Office of Senator Edward J. Markey (D-Mass) "'Abuse-Deterrent Opioid' is an Oxycodone FDA's 'Action Plan' preserves its 'No Help Wanted' status quo" février 2016 : 6 pages.

29- Kolodny A "Zohydro : the FDA-approved prescription for addiction" 27 avril 2014. Site www.huffingtonpost.com consulté le 16 février 2017 : 3 pages.

30- Carome M "Outrage of the month : dangerous new opioid pain drug scheduled to hit US market in March" mars 2014. Site www.citizen.org consulté le 16 février 2017 : 3 pages.

31- US FDA "FDA Approves Zohydro ER and Responds to CLAAD Citizen Petition" 25 octobre 2013 : 2 pages.

32- US FDA "FDA Provides Facts About Zohydro" 30 avril 2014 : 3 pages.

33- Bernstein L et Higham S "Investigation : the DEA slowed enforcement while the opioid epidemic grew out of control" *Washington Post*, 22 octobre 2016 : 13 pages.

34- US General Accounting Office "Report to congressional requesters. Controlled substances. DEA should take additional actions to reduce risks in monitoring the continued eligibility of its registrants" mai 2016 : 66 pages.

35- Higham S et Bernstein L "U.S. senator calls for investigation of DEA enforcement slowdown amid opioid crisis" *The Washington Post* 6 mars 2017 : 2 pages.

36- Califf R et coll. "A proactive response to prescription opioid abuse" *N Engl J Med* 2016 ; **374** (15) : 1480-1485.

37- Higham S et Bernstein L "Senator to investigate opioid makers' role in drug crisis" 28 mars 2017 : 2 pages.

38- Dowell D et coll. "CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016" *MMWR Recomm Rep* 2016 ; **65** (1) : 1-49.

39- Centers for disease control and prevention "Why guidelines for primary care providers?" Site www.cdc.gov consulté le 7 février 2017 : 1 page.

40- US Department of Justice - Drug Enforcement Administration "Pharmacist's Manual. An informational outline of the controlled substances act. Revised 2010" Site www.deadiversion.usdoj.gov consulté le 7 février 2017 : 85 pages.

41- Ryan H et coll. "'You want a description of hell ?' Oxycontin's 12-hour problem" *Los Angeles Times* 5 mai 2016 : 37 pages.

42- Ryan H et coll. "Senator calls for investigation of Purdue Pharma following Times story on Oxycontin" *Los Angeles Times* 27 mai 2016 : 4 pages.

43- Higham S et coll. "Drug industry hired dozens of officials from the DEA as the agency tried to curb opioid abuse" *The Washington Post* 22 décembre 2016 : 6 pages.

44- Ryan H et coll. "Oxycontin goes global - 'We're only just getting started'" *Los Angeles Times* 18 décembre 2016 : 23 pages.

45- Comités de la Chambre des communes - HESA (42-1) "Rapport et recommandations sur la crise des opioïdes au Canada" 12 décembre 2016 : 12 pages.

Antalgiques opioïdes "forts" en France

En 2015, selon les résultats de l'étude dite ASOS visant à décrire les prescriptions d'antalgiques opioïdes, réalisée par le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) Addictovigilance, auprès de 192 pharmacies d'officine :

- Les antalgiques "forts", classés stupéfiants, les plus prescrits étaient : la **morphine** (37,5 %), l'**oxycodone** (32,6 %), le **fentanyl** (28,7 %) ;
- Dans **80 %** des cas, le prescripteur était un médecin généraliste ;
- Parmi les autres prescripteurs, **38 %** étaient des oncologues, **13 %** des chirurgiens et **9 %** des rhumatologues ;
- Dans **63 %** des cas, la prescription était liée à une douleur chronique ;
- Dans environ **39 %** des cas, le traitement durait depuis plus d'un an ;
- L'âge moyen des patients était de **66 ans**.

Selon les auteurs de l'enquête, le nombre moyen de patients traités par antalgiques stupéfiants a été multiplié par deux en 15 ans (1).

©Prescrire

1- CEIP Addictovigilance "Résumé des résultats de l'enquête ASOS 15". Site www.ansm.sante.fr consulté le 3 avril 2017 : 1 page.