

# Opiacés : Usages et mésusages

Crise des opioïdes : quelle histoire ? quelles leçons ?

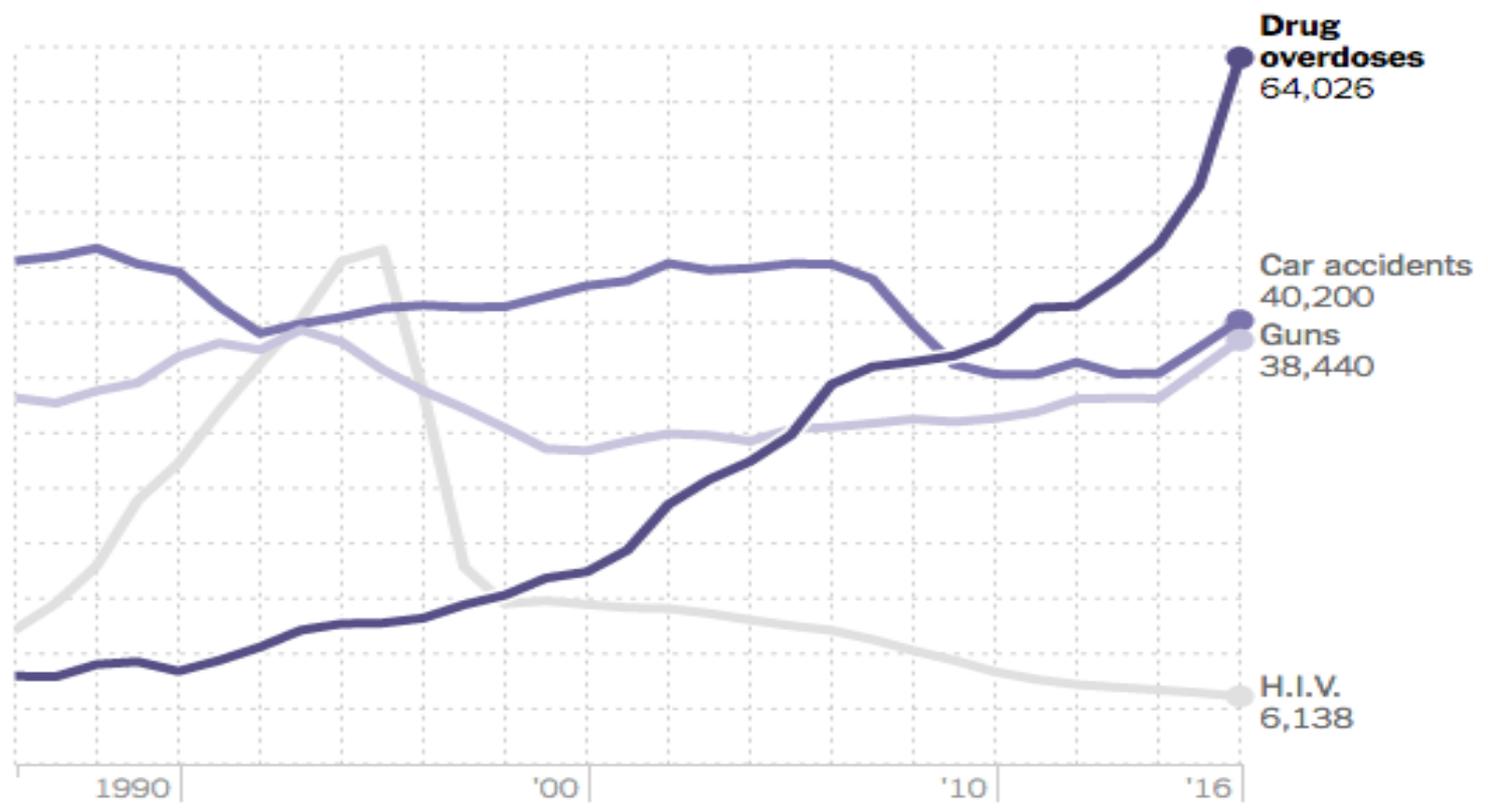
Dr Bertrand Lebeau Leibovici , Viroteam, Marseille, 31 janvier/1<sup>er</sup> février 2019



*« Since 1990, the number of Americans who have died every year from drug overdoses has increased by more than 650 percent. In 2015, more Americans died from drug overdoses than from car accidents and gun homicides combined.*

*It's the worst drug overdose epidemic in American history, spurred by rising drug abuse, increased availability of prescription opioids and an influx of potent synthetics like fentanyl and carfentanyl. Drug overdoses are now the leading cause of death for Americans under 50. »*

# Overdoses, accidents de voitures, armes à feu, VIH



## Une crise à 50% iatrogène

En 2017, ~60 000 Américains sont morts de surdoses.

~40 000 (2/3) impliquent des opioïdes,  
16 000 en 2010 et 4 000 en 1999.

Par rapport à 2015 , en 2016, le nombre de décès par surdose augmente de 26 % au Connecticut, 35 % au Delaware, 39 % au Maine et 62 % au Maryland.

Pour l'ensemble des surdoses impliquant les opioïdes, près de la moitié d'entre eux étaient prescrits.

# Rappels

Histoire et Pharmacologie

## De la morphine à la morphinomanie

Morphine : premier alcaloïde isolé d'une plante, première substance injectée par une seringue hypodermique à aiguille creuse (Pravaz, 1850)

Premières utilisations durant la guerre de Sécession américaine (1861-1865) et la guerre franco-allemande de 1870 : bouleverse la chirurgie de guerre.

Premier nom de la morphinomanie : « maladie du soldat ».

À partir de 1880, la « fée grise » atteint le monde civil.

## Prescription d'opiacés 1867-2017 : une valse à trois temps

Des années 20 aux années 90 : les médecins cessent pratiquement de prescrire dans la douleur :

- 1914 : *Harisson Act* américain
- 1916 : première loi française
- 1920 : *Dangerous Drugs Act* britannique

Des années 80/90 à maintenant : les médecins recommencent à prescrire dans la douleur.

## Les opiacés de 1817 à 1974

- **1817** : la morphine, plus puissant alcaloïde de l'opium, est isolée.
- **1874** : diacéylmorphine (héroïne), très euphorisante, morphine x 1.
- **1916** : oxycodone, très euphorisante, morphine x 2.
- **1938** : méthadone, très peu euphorisante, longue durée d'action, morphine x 5.
- **1959** : fentanyl : euphorisant, courte durée d'action, morphine x 100.
- **1969** : buprénorphine, agoniste partiel, euphorisant, morphine x 25.
- **1974** : carfentanyl, pas d'utilisation en médecine humaine, uniquement médecine vétérinaire (éléphant) : morphine x 10 000 (dix mille)

## Des substances qui présentent les propriétés de l'opium

Les **opiacés naturels** : morphine, codéine, cadéthyline.

Ce sont les trois alcaloïdes psychoactifs présents dans le suc du pavot (opium).

Les **opiacés semi-synthétiques** : diacéylmorphine ou héroïne, oxycodone.

**Opiacés de synthèse = opioïdes** : méthadone, péthidine (Dolosal), dextromoramide (Palfium), buprénorphine (Temgésic, Subutex, etc.), tramadol (Topalgic).

Découverts dans les années 70, ces petits polypeptides sont des neurotransmetteurs agissant sur les récepteurs opiacés.

Leur rôle :

- gestion des messages douloureux
- réduction du stress
- contrôle de la respiration et du transit
- modulation de la réponse hormonale et immunitaire
- sensation de plaisir.

# Deux tripartitions à ne pas confondre

- Opiacé naturel (ex : morphine)
  - Opiacé semi-synthétique (ex : héroïne)
  - Opiacé de synthèse (ex : méthadone).
- Agoniste pur (ex : morphine, héroïne, méthadone)
  - Agoniste partiel (ex : buprénorphine, pentazocine)  
Utilisés seuls, les agonistes partiels mettent pratiquement à l'abris d'une OD.
  - Antagoniste (ex : naloxone, naltrexone).  
Les antagonistes sont des antidotes de l'OD.

# Antalgiques : 3 niveaux

**Niveau 1** : douleurs faibles à modérées

antalgiques non morphiniques (paracétamol, salicylés, AINS comme ibuprofène).

**Niveau 2** : douleurs modérées à sévères

opioïdes faibles (codéïne, tramadol).

**Niveau 3** : douleurs sévères à très sévères

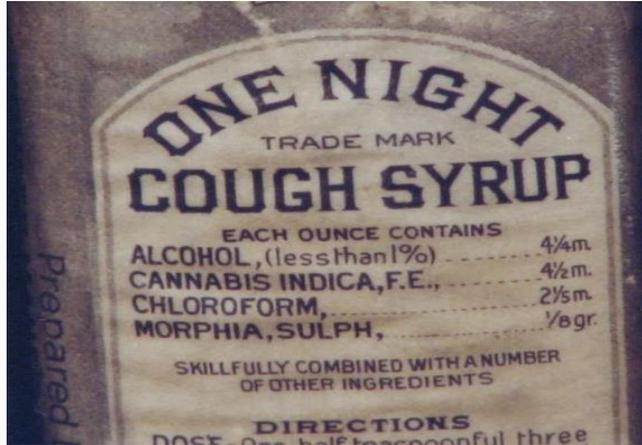
opioïdes majeurs (morphine, oxycodone, méthadone, buprénorphine, fentanyl...).

# Propriétés des opiacés

- Analgésie
- Euphorie (très marquée avec l'héroïne, presque inexistante avec la méthadone).
- Effet émétique.
- Effet dépresseur sur les centres de la respiration pouvant provoquer des surdoses mortelles.
- Syndrome « sec » : constipation, diminution des sécrétions lacrymales, nasales...
- Installation d'une dépendance physique et psychique et d'une tolérance en cas d'usage chronique.

- Antalgique majeur (morphine).
- Effet anti-tussif (codéine).
- Effet anti-diarrhéique (élixir parégorique).
- Substitution (méthadone, buprénorphine).
- Antidote de l'intoxication (naloxone) : Narcan, Nalscue, Prénoxad
- Diminution du craving alcool (naltrexone).

# Les trois temps de la valse américaine



**Premier temps** : le corps médical et le corps des pharmaciens sont bien moins organisés qu'en Europe.

**Deuxième temps** : après le Harrison Act (1914) pas moins de 25 000 médecins et pharmaciens sont poursuivis en justice entre 1920 et le milieu des années 1930 pour avoir prescrit des opiacés.

**Troisième temps** : à partir de 1980, la prescription d'opiacés repart à la hausse : lutte contre la douleur + pushing des compagnies pharmaceutiques.

A partir de 1990 : augmentation des prescriptions, pushing de l'industrie pharmaceutique (Purdue), **publicité à la télé.**

Lorsque les médecins ne veulent plus prescrire, le marché clandestin prend le relais, y compris avec de l'héroïne coupée aux fentanyl.



« Vous avez mal au dos, demandez de l'oxycodone à votre médecin, pas de dépendance physique pas de risque d'overdose ! »

« *A devastating failure of the U.S. medical system.* »

Selon un sondage de 2016, un Américain sur trois considère que la crise des opiacés est de la faute des médecins.

Les prescriptions ont en effet quadruplé entre 1999 et 2014, indique le CDC (Center of Disease Control).

Certains laboratoires pharmaceutiques (Purdue Mundi Pharma) ont « acheté » des médecins en nombre.

La FDA (Food and Drug Administration) n'intervient que tardivement (2016).

## Les classes populaires blanches, premières victimes de l'épidémie

Les épidémies d'héroïne des années 60, 70 et de crack des années 80, 90 touchaient d'abord les minorités visibles à commencer par les Afro-américains.

Pour la première fois, ce sont majoritairement des Blancs qui sont les victimes y compris à la campagne.

Suite à la crise financière de 2007, on parle de « morts par désespoir » de « petits Blancs », laissés pour compte de la globalisation.

Des usagers de drogues profitent de larges prescriptions.

Des patients en rupture de traitement vont sur le marché clandestin.

**Oui, mais dans quelles proportions ?**

Plusieurs millions d'américains sont dépendants aux opioïdes.

Deux décès sont le symbole du drame américain :

- La mort, le 2 février 2014, à 46 ans, de l'acteur Philip Seymour-Hoffman qui, 25 ans après avoir cessé de consommer de l'héroïne, se remet à injecter pour mourir d'une overdose.
- La rock-star Prince, emportée par une OD de fentanyl le 21 avril 2016 à 57 ans.

# L'oxycodone

## France :

Indiquée pour les douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau inférieur. Longtemps réservée au traitement des douleurs cancéreuses. Depuis septembre 2012, l'oxycodone est autorisée pour certaines douleurs sévères non cancéreuses.

La morphine reste l'antalgique de première intention en cas de douleur intense. Mais, en cas d'échec ou d'intolérance, l'oxycodone est une alternative dans la « rotation des opioïdes »

Antalgiques opioïdes forts : buprénorphine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone et péthidine

## Amérique du Nord :

Cadre de prescription des antalgiques de niveau III beaucoup plus large au Canada et aux États-Unis. Utilisés pour traiter des douleurs postopératoires modérées ou des douleurs lombaires ou dorsales...

Synthétisé en 1959, d'abord utilisé en anesthésiologie puis dans la douleur : patchs (Durogésic), sucettes (Actiq), sprays (**Instanyl**).

Nombreux dérivés dont trois au moins utilisés en médecine humaine : alfentanyl, remifentanyl, sulfentanyl

En 1974, synthèse du carfentanyl, le plus puissant opiacé jamais produit.

# Les fentanyl non pharmaceutiques (FNP)

Sur le marché noir dans les années 90 : Suède, Italie, Estonie puis Etats-Unis et Canada. Le fentanyl peut être vendu pour de l'héroïne dans la rue ou pour de l'oxycodone sur le net.

Synthèse assez simple et accès facile aux précurseurs.

Le Carfentanyl apparaît ensuite sur le marché noir : deux grains de sel peuvent tuer...

Les fentanyl non-pharmaceutiques (FNP), y compris le carfentanyl, vendus sur le marché clandestin ou sur le net, sont à l'origine de milliers de décès. Ils viennent surtout de Chine et du Mexique.

# Comment ralentir cette épidémie d'overdoses ?

- Accès aux traitements de l'addiction.
- Régulation plus stricte de la prescription d'opioïdes.
- Interdiction de la publicité dans les medias pour les opiacés sur prescription.
- Promotion de la buprénorphine, agoniste partiel.
- Large distribution de naloxone.
- Echange de seringues et salles de consommation.
- Accès à des kits permettant de savoir s'il y a des fantanyloïdes dans l'héroïne acheté dans la rue ou l'oxycodone acheté sur le net.
- Lutte contre le trafic d'héroïne et de fantanyls non pharmaceutiques.

# La situation française

Le 13 juillet 2017, le ministère de la Santé décide de passer sur prescription tous les codéïnés.

La mode du « *purple drank* », lancée par des rappeurs américains :  
sirop de codéïne + sirop de prométhazine + soda

Une jeune fille meurt d'une OD de codéïne. Pétition de sa mère et interdiction.

En Australie, le ministère a passé un an à expliquer aux médecins, pharmaciens, patients que les codéïnés allaient passer sur prescription.

En 2012, la prescription d'Oxycontin est élargie aux DCNC et les quantités augmentent.

Aujourd'hui, il y a plus d'OD liées aux antalgiques opioïdes sur prescription que d'OD liées à l'héroïne.

Mais les chiffres absolus restent faibles même si, proportionnellement, les augmentations sont impressionnantes.

La question cruciale :

**Les FNP vont-ils arriver en masse sur le continent européen ?**