

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 13 novembre 2015
Par Melle. Sarah Merlen**

**ETAT DES LIEUX ET STRATEGIES MISES EN PLACE POUR LUTTER
CONTRE LE DETOURNEMENT DES MEDICAMENTS OPIACES**

Membres du jury :

Président: Monsieur le Professeur André Tartar, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur: Madame le Professeur Anne-Catherine Perroy-Maillols, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membres extérieurs:

Madame Catherine Herry, Docteur En Pharmacie, Directrice Centre Innovation et Développement, Ethypharm

Madame Estelle Icard, Docteur en Pharmacie, Chargée de Procédures Affaires Réglementaires, Ethypharm



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier
VANDENDRIESSCHE

Vice- présidents :

Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPREZ
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie

M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique

Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme		Béatrice	Toxicologie
	<i>GRAVE</i>		
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je souhaite remercier les membres du jury pour leur disponibilité et leur présence en ce jour si important pour moi, qui marque la fin de mes études :

Monsieur André Tartar, je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Dans le cadre de mes études en filière Industrie, j'ai eu la chance de travailler sous votre direction à de nombreuses reprises, c'est donc un honneur pour moi aujourd'hui de vous compter dans mon jury.

Madame Anne-Catherine Perroy, merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Un immense merci pour votre disponibilité, vos relectures attentives et très rapides, vos commentaires et votre compréhension.

Madame Catherine Herry, merci de m'avoir encadré sur ce sujet. Vous avez été pour moi un deuxième directeur de thèse, je vous remercie pour vos encouragements, les publications que vous m'avez envoyées, votre disponibilité, et vos commentaires qui m'ont permis d'améliorer mon travail. Je vous suis également très reconnaissante d'avoir accepté de faire le déplacement jusqu'à Lille.

Madame Estelle Icard, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour tes encouragements constants, la relecture de mon travail, et merci d'avoir accepté de te déplacer à Lille un froid vendredi de Novembre.

Merci à mes collègues et amies **Hélène et Anne-Sophie**, pour vos encouragements et pour votre écoute. C'est un plaisir que de travailler avec vous.

Merci à mes amis de pharma et d'ailleurs pour votre présence aujourd'hui. Cela me touche beaucoup.

Matthieu, je te remercie du fond du cœur pour ton soutien, tes encouragements, ta relecture attentive de mon travail, tes corrections et suggestions d'amélioration. J'ai hâte de te rendre la pareille...

Enfin, je souhaite remercier ma famille : **mon frère Jérémy**, il est maintenant loin le temps où nous nous rendions ensemble à la bibliothèque, merci de ton soutien pendant les années « concours » et celles qui ont suivies.

A mes sœurs, Anaïs, Cléa et Emma, merci d'être toujours présentes pour moi et de m'avoir soutenue tout au long de mes études, en particulier toi, Emma, qui n'avais que 5 ans lorsque je suis entrée à la fac ! Tu étais alors bien jeune pour entendre parler de concours et de stress des exams ! Je vous aime très fort.

A mes parents, Véronique et Olivier, je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis l'enfance. Merci pour vos encouragements, votre soutien, votre présence, en particulier au début de mes études et au moment des examens. Vous savoir fiers de moi est mon plus grand bonheur.

1.5.2.2 Acide acétylsalicylique et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	33
a) Acide acétylsalicylique	34
b) Autres AINS	34
1.5.3 Palier 2 et 3 : les antalgiques opioïdes faibles et forts	36
1.5.3.1 Origine des antalgiques opioïdes	36
1.5.3.2 Mécanisme d'action des antalgiques opioïdes	38
a) Rappel sur les récepteurs aux opioïdes	38
b) Rappel sur les ligands endogènes	39
c) Activation des récepteurs aux opioïdes.....	39
d) Les différents modes d'action des antalgiques opioïdes	39
1.5.3.3 Effets des antalgiques opioïdes ,	40
1.5.3.4 Les antalgiques opioïdes faibles	41
a) La codéine	42
b) Le tramadol	43
c) Effets secondaires des antalgiques opioïdes faibles	43
1.5.3.5 Antalgiques opioïdes forts	44
a) La morphine	44
b) Oxycodone	47
c) Hydromorphone, fentanyl et buprénorphine	49
2. Pharmacodépendance liée aux opiacés.....	50
2.1 Définitions	50
2.2 Mécanismes neurobiologiques impliqués dans la pharmacodépendance	52
2.3 Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO).....	52
a) Méthadone	53
b) Buprénorphine à haute dose	53
c) Morphine	54
3. Règles de prescription et de délivrance des médicaments opiacés	54
3.1 En France	55
3.2 En Europe.....	56
3.3 Aux Etats-Unis	56
PARTIE II. LE DETOURNEMENT DES MEDICAMENTS OPIACES –	
EPIDEMIOLOGIE ET PRATIQUES	58
1. Epidémiologie.....	58

1.1 Les systèmes de vigilance.....	58
1.1.1 En France.....	58
1.1.2 En Europe	61
1.1.3 Aux Etats-Unis.....	62
1.2 Etat des lieux du détournement selon les différentes zones géographiques	64
1.2.1 En Europe	64
1.2.1.1 L'abus de médicaments prend le pas sur la consommation de drogues illicites.....	64
1.2.1.2 Cas des Traitements de Substitution aux Opiacés	67
1.2.2 Aux Etats –Unis et au Canada.....	68
1.2.2.1 La prescription de médicaments opioïdes en augmentation	68
1.2.2.2 Prévalence de l'usage non thérapeutique des médicaments opioïdes.....	69
2. Les différentes voies de détournement en fonction des produits..	76
2.1 Rappels sur l'importance de la voie d'administration.....	76
2.2 Les voies de détournement des médicaments opiacés	77
2.2.1 Détournement par voie orale.....	78
2.2.2 Détournement par voie intraveineuse	79
2.2.3 Détournement par voie nasale	79
2.3 Mode de détournement en fonction des produits.....	80
2.3.1 Oxycodone	80
2.3.2 Morphine	81
2.3.3 Méthadone	82
2.3.4 Buprénorphine.....	83
2.3.5 Fentanyl.....	84
2.4 Mode d'obtention de ces des médicaments opiacés	85
2.5 Discussion.....	87
 PARTIE III. STRATEGIES MISES EN PLACE PAR LES INDUSTRIELS POUR LUTTER CONTRE LE DETOURNEMENT ET POSITIONNEMENT DES AUTORITES DE SANTE ; EXEMPLE DE LA REFORMULATION DE L'OXYCONTIN®	
1. Stratégies mises en place par les industriels : Formulations « Abuse-Deterrent »	
1.1 Les formulations « abuse deterrent »	
1.1.1 Association agoniste/antagoniste	

1.1.2 Séquestration de la molécule antagoniste.....	92
1.1.3 Séquestration d'une molécule aversive	94
1.1.4 Prodrogues	96
1.2 Les formulations « tamper resistant »	96
1.3 Récapitulatif	100
2. Positionnement des autorités de santé - étude des requis en matière de formulations résistantes au détournement.....	103
2.1 “US Guidance for Industry : Abuse-Deterrent Opioids - Evaluation and Labeling”- Avril 2015.....	104
2.1.1 Les études pré-marketing.....	105
2.1.1.1 Etudes de catégorie 1 : manipulations in-vitro en laboratoire et études d'extraction	106
2.1.1.2 Etudes de catégorie 2 : études pharmacocinétiques.....	107
2.1.1.3 Etudes de catégorie 3 : études cliniques du potentiel d'abus.....	108
2.1.2 Les études post-marketing, études de catégorie 4	110
2.1.3 Modification de l'information produit	110
2.2 “Canadian draft guidance document: Tamper Resistant formulations of opioid drug product submission”- Janvier 2015.....	112
3. Exemple de la mise sur le marché d'Oxycontin® reformulé aux Etats-Unis et impacts sur le détournement	112
3.1 Enregistrement	113
3.2 Développement du produit	113
3.3 Conséquences réelles sur le détournement	120
CONCLUSION	126
BIBLIOGRAPHIE.....	129

LISTE DES ABBREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
APA: American Psychiatric Disorders
BHD: Buprenorphine Haut Dosage
CADUMS: Canadian Alcohol and Drug Use Monitoring Survey
CAARUD: Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
CAMH: Centre of Addiction and Mental Health
CDC: Center for Disease Control and Prevention
CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information de la Pharmacodépendance
CIDN : Contrôle inhibiteur diffus induit par la nociception
CNSP : Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM
COX: Cyclooxygenase
CSA: Controlled Substance Act
CSAPA : Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSP : Code de la Santé Publique
DAWN: Drug Abuse Warning Network
DEA : US Drug Enforcement Agency
DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EAPC : Association Européenne des Soins Palliatifs
EMCDDA: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
EMA: European Medicines Agency
EN : Echelle Numérique
EVA: Echelle Visuelle Analogique
EVS: Echelle Verbale Simple
FDA: Food and Drug Administration
GABA: Acide gamma-aminobutyrique
MPQ: Mc Gill Pain Questionnaire
NAVIPPRO: National Addictions Vigilance Intervention and Prevention Programme
NSDUH: National Survey on Drug Use and Health
OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONU : Organisation des Nations Unies
OPEMA : Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire
OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
QDSA : Questionnaire Douleur Saint-Antoine
RADARS: Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Substances
REITOX: Réseau Européen d'information sur la Toxicomanie
REMS: Risk Evaluation and Mitigation Strategies
SAMSHA: Substance Abuse and Mental Health Service Administration

SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquis
TEDS : Treatment Episode Data Set
TREND : Tendances récentes et nouvelles drogues
TSO: Traitement de Substitution aux Opiacés

INTRODUCTION

Les médicaments opiacés (substances actives dérivées de l'opium) sont indiqués dans le traitement des douleurs sévères, notamment des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, ainsi que dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

Ces médicaments opiacés, de par leur mécanisme d'action, peuvent être responsables d'effets secondaires de type sédation, euphorie, sensation de bien-être, et de dépendance.

Ces effets secondaires étant similaires à ceux obtenus lors de l'usage de drogues opiacées illicites (héroïne), on constate que ces médicaments sont bien souvent détournés de leurs indications thérapeutiques par des toxicomanes ou mésusés par les patients.

A titre d'exemple, plus des deux tiers des overdoses aux opiacés vues aux urgences américaines en 2010 étaient attribuables aux médicaments opiacés à visée antalgique ou de substitution et non aux opiacés vendus dans la rue tels que l'héroïne.¹

Face à ce constat, les autorités de santé et les industriels ont mis en place des stratégies de lutte contre le détournement des médicaments opiacés.

Nous avons donc assisté au cours des dix dernières années au développement de médicaments opiacés formulés pour être résistants au détournement, et à la publication de requis réglementaires cadrant le développement de ces médicaments.

En 2013, les autorités de santé américaines ont pour la première fois reconnu un médicament, l'Oxycontin®, comme étant résistant au détournement.

Dans une première partie consacrée à la douleur et à l'addiction, nous étudierons les différents types de douleur, les médicaments habituellement prescrits dans cette indication et parmi eux les médicaments opiacés. Nous verrons ensuite que ces médicaments peuvent également être indiqués dans le traitement de substitution aux opiacés. Nous verrons comment se définit l'addiction, quel en est le mécanisme responsable et quels médicaments sont utilisés dans cette indication.

Nous ferons ensuite un constat du détournement des médicaments opiacés en Europe et en Amérique du Nord. Nous verrons tout d'abord que la prescription des médicaments opiacés augmente, et que le détournement de ces médicaments prend le pas sur la consommation de drogues illicites. Nous étudierons également les voies de détournement de ces médicaments, dans le but de comprendre comment ils sont détournés.

¹ Lavaud S. Le fentanyl contrefait ou détourné à l'origine d'une « épidémie » d'overdoses en Amérique du Nord. Medscape, 27-03-2015. <http://www.medscape.fr/voirarticle/3601385>, consulté le 20 octobre 2015

Enfin, nous ferons le bilan des stratégies et réglementations mises en place respectivement par les industriels et les autorités de santé pour lutter contre le détournement de ces médicaments. Afin d'illustrer cette partie, l'exemple du développement et de la mise sur le marché d'Oxycontin® sera étudié.

PARTIE I. DOULEUR, ADDICTION ET MEDICAMENTS OPIACES

Dans cette première partie, nous allons étudier les différents types de douleur, ainsi que les mécanismes neurophysiologiques qui en sont responsables. Nous verrons ensuite les médicaments habituellement prescrits dans cette indication.

Parmi eux, nous détaillerons plus amplement les médicaments opiacés, encore appelés antalgiques « forts ». Nous verrons que ces médicaments peuvent être responsables du phénomène de dépendance.

Dans un deuxième temps, nous verrons que ces médicaments opiacés peuvent également être indiqués dans le traitement de substitution aux opiacés, c'est-à-dire dans les traitements des addictions aux drogues opiacés. Nous verrons comment se définit l'addiction, quel en est le mécanisme responsable et quels médicaments sont utilisés dans cette indication.

Enfin, nous verrons que de par leurs propriétés, ces médicaments opiacés sont soumis à des règles de prescription et de délivrance strictes.

1. Traitement de la douleur

1.1 Définition

La définition de la douleur, faisant référence au point de vue international, est celle donnée par l'International Association for the Study of Pain (IASP) en 1979 : la douleur est une « expérience **sensorielle et émotionnelle** désagréable, liée à une lésion tissulaire **existante ou potentielle**, ou décrite en des termes évoquant une telle lésion »².

- « **Sensorielle** » signifie que l'on peut préciser les caractéristiques de la douleur : type de douleur, localisation, intensité, évolution dans le temps.
- « **Émotionnelle** » signifie que, par nature, la douleur étant désagréable, elle peut être plus ou moins supportable, pénible, angoissante.
- « **Lésion tissulaire existante ou potentielle** » : on admet grâce à cette définition que la douleur n'est pas réduite aux causes existantes et démontrées, et qu'elle existe dès lors que le patient s'en plaint. En effet ; il existe des douleurs dont on ne connaît pas l'origine, par exemple les douleurs des « membres fantômes » après une amputation.

Cette définition a été retenue par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Une définition alternative est proposée par McCaffrey et Beebe en 1989: la douleur est tout ce que le patient décrit comme tel, et existe dès que le patient en fait part.

² International Association for the Study of Pain. <http://www.iasp-pain.org>, consulté le 20 Octobre 2015

("Pain is whatever the experiencing person says it is, existing whenever the experiencing person says it does")³.

Avec cette définition, la plainte du patient rend la douleur réelle, même si la lésion tissulaire n'a pas été établie.

Ces deux définitions mettent en avant le fait que la douleur est bien plus qu'une simple réponse du système nerveux central à une lésion tissulaire et soulignent le caractère subjectif de toute perception douloureuse.

1.2 Classification

Il est important de préciser qu'il n'existe pas « une » mais « des » douleurs, classées en fonction du mécanisme physiopathologique dont elles résultent.

1.2.1 Douleurs aiguës et chroniques

La douleur aiguë est un symptôme qui aide au diagnostic et qui généralement décroît et disparaît lorsqu'un traitement étiologique est institué. Elle doit être traitée dès lors que le signal d'alarme a été perçu : son maintien est inutile, voire néfaste, pour le patient. Elle est parfois prévisible (douleur provoquée par des gestes invasifs ou douleur postopératoire) et doit alors être prévenue.

La douleur aiguë nous sert à éviter les situations dangereuses. C'est avant tout un signal d'alarme mettant en place des réflexes de protection qui nous permettent d'échapper à des stimuli nocifs.

On parle de douleurs aiguës lorsque les douleurs durent moins de 30 jours. D'un point de vue affectif, la douleur aiguë peut être source d'anxiété pour le patient.⁴

Il convient de la traiter le plus rapidement possible.⁵

C'est la durée d'évolution qui permet de distinguer la douleur aiguë de la douleur chronique.

La persistance d'une douleur aiguë sur le long terme (au moins 3 mois) définit une douleur chronique.

La douleur envahit alors la vie quotidienne du patient et devient invalidante. Elle est dès lors considérée comme une véritable maladie à part entière, avec des répercussions psychologiques parfois sévères sur l'humeur, les activités, la qualité de vie du patient et celle de son entourage.⁶

Parmi les douleurs chroniques, on va différencier les douleurs persistantes et rebelles aux antalgiques usuels, telles que les douleurs cancéreuses, céphalées

³ McCaffery, M., Beebe, A. Pain : clinical manual for nursing practice. C.V. Mosby, St. Louis. 1989

⁴ Institut Gustave Roussy. Lutte contre la douleur. <http://www.gustaveroussy.fr/fr/content/lutte-contre-la-douleur>, consulté le 20 Octobre 2015

⁵ Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. Douleur. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/nivA/DouleurNivA.html>, consulté le 20 Octobre 2015

⁶ Faculté de médecine de Toulouse. Cours en ligne. DCEM 2 – Module 6 - Sous-module 1 : Evaluation et traitement de la douleur. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/Module%206%20-%20Partie%201.pdf>, consulté le 20 Octobre 2015

de tension chroniques, algies post-zostériennes, et les douleurs qui apparaissent de manière intermittente (migraines, névralgies faciales...)

1.2.2 Types de douleurs

Trois grands cadres physiopathologiques s'opposent par leur sémiologie, les mécanismes mis en jeu, et par conséquent, les traitements à prescrire : les douleurs nociceptives, les douleurs neuropathiques et les douleurs *sine materia* et psychogènes.⁷

1.2.2.1 Les douleurs par excès de nociception

La nociception est un mécanisme d'alarme dont le rôle est de détecter des stimulations internes ou externes qui menacent l'intégrité physique de l'individu. C'est le processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoque la douleur. Ces douleurs sont dues à une surstimulation des fibres véhiculant les messages nociceptifs de la périphérie vers la moelle épinière et les centres supraspinaux.

Ce système neurophysiologique est utile à l'organisme, car il informe immédiatement et avec précision le sujet d'un dysfonctionnement et déclenche des réponses réflexes de défense.

Les douleurs par excès de nociception peuvent être :

- douleur aiguë : postopératoire, traumatique, infectieuse, dégénérative....
- douleur chronique : pathologies lésionnelles persistantes plus ou moins évolutives (cancer, rhumatologie...).

Il faut noter que ces douleurs sont toujours secondaires à une lésion tissulaire sans qu'il y ait de lésions du système nerveux.

Ces douleurs sont sensibles aux traitements qui diminuent (ou interrompent) la transmission des messages nociceptifs à un niveau périphérique et/ou central : ce sont principalement les antalgiques.

Ce sont ces douleurs que nous étudierons dans la suite de ce travail.

1.2.2.2 Les douleurs neuropathiques⁸

Ces douleurs sont secondaires à une lésion plus ou moins complète du système nerveux périphérique et ou central.

Ces douleurs neuropathiques peuvent être de deux types :

⁷ Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. Douleur. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/nivA/DouleurNivA.html>, consulté le 20 Octobre 2015

⁸ Faculté de médecine de Toulouse. Cours en ligne. DCEM 2 – Module 6 - Sous-module 1 : Evaluation et traitement de la douleur. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/Module%206%20-%20Partie%201.pdf>, consulté le 20 Octobre 2015

- douleurs aiguës symptomatiques : c'est le cas par exemple des compressions radiculaires (hernie discale ou conflit vasculaire dans le cas de la névralgie du trijumeau).
- douleurs chroniques traduisant une lésion nerveuse séquellaire périphérique ou centrale et s'accompagnant d'une désafférentation sensitive (interruption des sensations provenant des voies nerveuses afférentes) plus ou moins étendue sur le plan topographique mais plus ou moins totale en ce qui concerne le déficit.

On retrouve des lésions du système nerveux périphérique dans les cas de douleurs de post-opérations des membres et douleurs post-zostériennes.

Parmi les lésions du système nerveux central, citons les lésions médullaires post-traumatiques, ou les lésions médullaires d'origine tumorale.

La particularité des douleurs neuropathiques est de ne répondre ni aux antalgiques classiques, ni aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les médicaments utilisés pour soulager ces douleurs ont une action centrale : antidépresseurs tricycliques et antiépileptiques.

1.2.2.3 Les douleurs sine materia et psychogènes

Il s'agit de douleurs pour lesquelles on n'a pas pu mettre en évidence de support organique lésionnel, elles sont dit « sine materia ».

Elles correspondent à toutes les situations cliniques de douleurs ressenties qui n'ont pas d'étiologie. Il n'y a pas d'atteinte organique c'est-à-dire qu'il n'y a ni lésion tissulaire ni lésion nerveuse. Ce n'est ni une douleur par excès de nociception, ni une douleur neuropathique. Il faut tenir compte de la composante psychogène qui existe, sans pouvoir toutefois affirmer que ce sont des douleurs d'origine strictement psychogène.

Le diagnostic d'une douleur d'origine psychogène est posé dans un cadre psychiatrique, et repose sur la confirmation d'un cadre psycho-pathologique : dépression, hypocondrie, contexte de conflit, deuil...

1.3 Neurophysiologie de la douleur par excès de nociception

La transmission douloureuse est un phénomène complexe impliquant des mécanismes électrophysiologiques et neurochimiques, où 3 étapes vont se succéder :

- l'élaboration de l'influx au niveau du nocicepteur et sa transmission dans la fibre nerveuse périphérique,

- le relais et la modulation au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (transmission de l'influx, blocage ou amplification, convergence des différents influx),
- l'intégration au niveau du cerveau qui le transforme en message conscient: sensation douloureuse avec une composante sensori-discriminative (intensité, localisation, durée du stimuli nociceptif), et une composante émotionnelle et affective désagréable.

1.3.1 Elaboration de l'influx nerveux et transmission

1.3.1.1 Les récepteurs périphériques de la douleur ou « nocicepteurs »

Les messages nociceptifs sont générés au niveau des terminaisons libres des fibres nerveuses localisées dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires ainsi que dans les parois des viscères.

Au niveau cutané

La peau présente un grand nombre de récepteurs, dont certains sont bien différenciés (figure 1)⁹ :

- Les corpuscules de Meissner qui captent les faibles pressions cutanées
- Les corpuscules de Ruffini qui captent les vibrations de basse fréquence
- Les disques de Merkel qui captent les mouvements de la peau
- Les corpuscules de Pacini qui captent les vibrations de fréquence élevée
- Les récepteurs du follicule pileux qui captent les mouvements du poil

Ces récepteurs sont connectés aux fibres de type A β , très myélinisées et responsables de sensations tactiles.

Les récepteurs responsables de la perception de la douleur, appelés nocicepteurs, sont quant à eux constitués des terminaisons libres de fibres de type C (non myélinisées) ou A δ (peu myélinisées).

On distingue deux types de nocicepteurs cutanés, présents au niveau de la peau glabre ainsi que dans les zones poilues :

Les nocicepteurs unimodaux qui ne sont activés que par des stimulations mécaniques intenses ; ce sont des mécano-nocicepteurs, préférentiellement en relation avec les fibres A δ .

Les récepteurs polymodaux sont activés à la fois par des stimulations mécaniques intenses, des stimulations de nature thermique ($T^{\circ} < 10^{\circ}C$ et $T^{\circ} > 42^{\circ}C$) ou encore chimique (substances algogènes). Ce sont les nocicepteurs les plus fréquents.

⁹ Charbonnier L. Le traitement de la douleur chez la personne âgée : de la pharmacologie aux formes galéniques. Th D Pharm, Université de Limoges, 2012.

Ces récepteurs polymodaux sont principalement associés aux fibres C, non myélinisées.

La répétition d'un stimulus provoque une sensibilisation de ces récepteurs entraînant un abaissement de leur seuil d'activation et une amplification de la réponse.

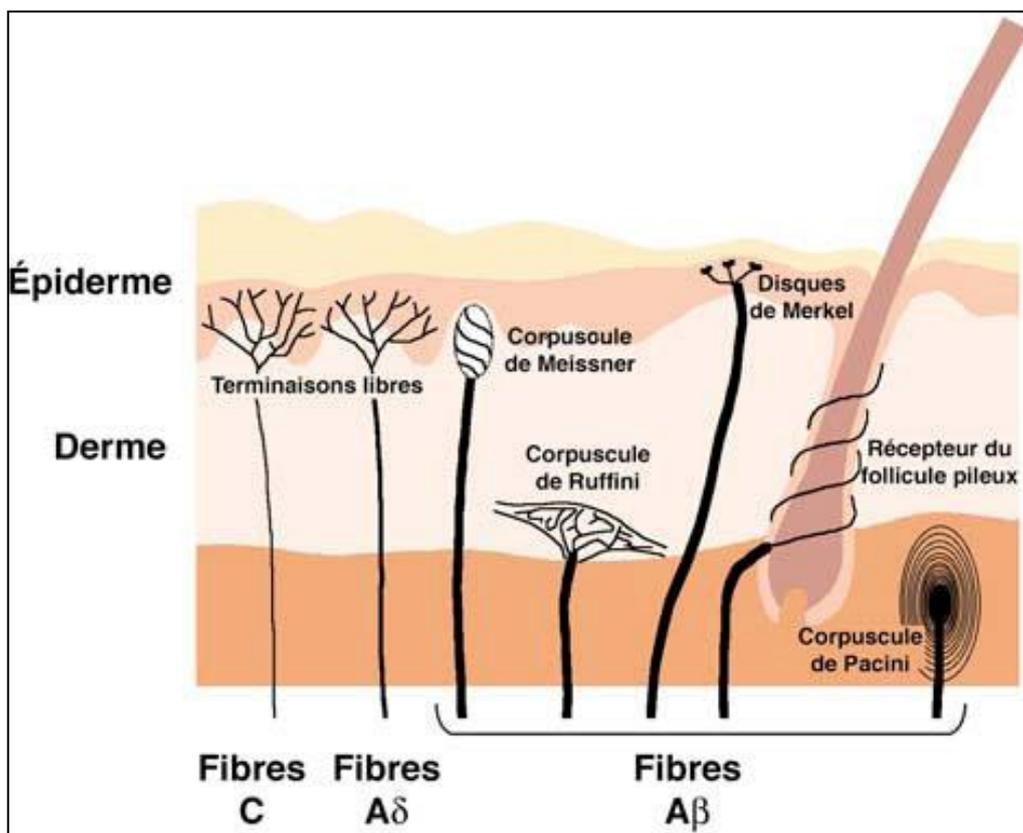


Figure 1 : les récepteurs cutanés¹⁰

La densité de l'innervation cutanée est en moyenne de 6000 terminaisons libres par cm². La répartition des nocicepteurs est homogène, ce qui permet de localiser facilement la douleur ainsi que les autres sensations somesthésiques.

Il existe aussi des nocicepteurs profonds, présents au niveau de la capsule des organes pleins (foie, rate, reins), le réseau musculaire des viscères creux, les parois vasculaires, les muscles striés, et les structures péri-articulaires. Ce sont des mécano-nocicepteurs, activés par l'ischémie, la distension et la contraction.

1.3.1.2 Les stimuli nociceptifs et genèse du message douloureux

Le système nociceptif peut être activé par une grande variété de formes d'énergie : mécanique, thermique, chimique.

¹⁰ Charbonnier L. Le traitement de la douleur chez la personne âgée : de la pharmacologie aux formes galéniques. Th D Pharm, Université de Limoges, 2012.

Ce sont des stimulations de forte intensité qui vont provoquer une lésion tissulaire, déclenchant alors la cascade de l'inflammation et la libération de substances algogènes (déclenchant une sensation de douleur).

Ces substances algogènes proviennent alors de trois sources et vont activer les nocicepteurs (Figure 2) :

- Elles sont issues des cellules endommagées par le stimulus : il s'agit des ions potassium, ions hydrogènes, histamine, sérotonine, et l'Adenosine Tri-Phosphate (ATP).
- Elles sont synthétisées par des enzymes à partir de substrats obtenus suite aux dommages cellulaires, ou migrent dans la zone lésée à la suite de l'épanchement de plasma ou de migration des lymphocytes : bradykinine, prostaglandines, leucotriènes.
Les leucotriènes et les prostaglandines, impliqués dans la voie de l'inflammation, proviennent de la dégradation de l'acide arachidonique issu des membranes cellulaires par deux enzymes : la prostaglandine endoperoxyde H synthase (ou cyclooxygénase) et la lipo-oxygénase.
- Elles sont sécrétées par le nocicepteur lui-même lorsqu'il est activé : substance P, glutamate.

La substance P va agir essentiellement au niveau des mastocytes et au niveau des vaisseaux (effet vasodilatateur) et va entraîner une libération d'histamine. L'histamine libérée va aggraver la vasodilatation par recrutement d'autres mastocytes, et va venir à nouveau stimuler la fibre afférente. Cette boucle d'auto entretien est appelée le réflexe d'axone.

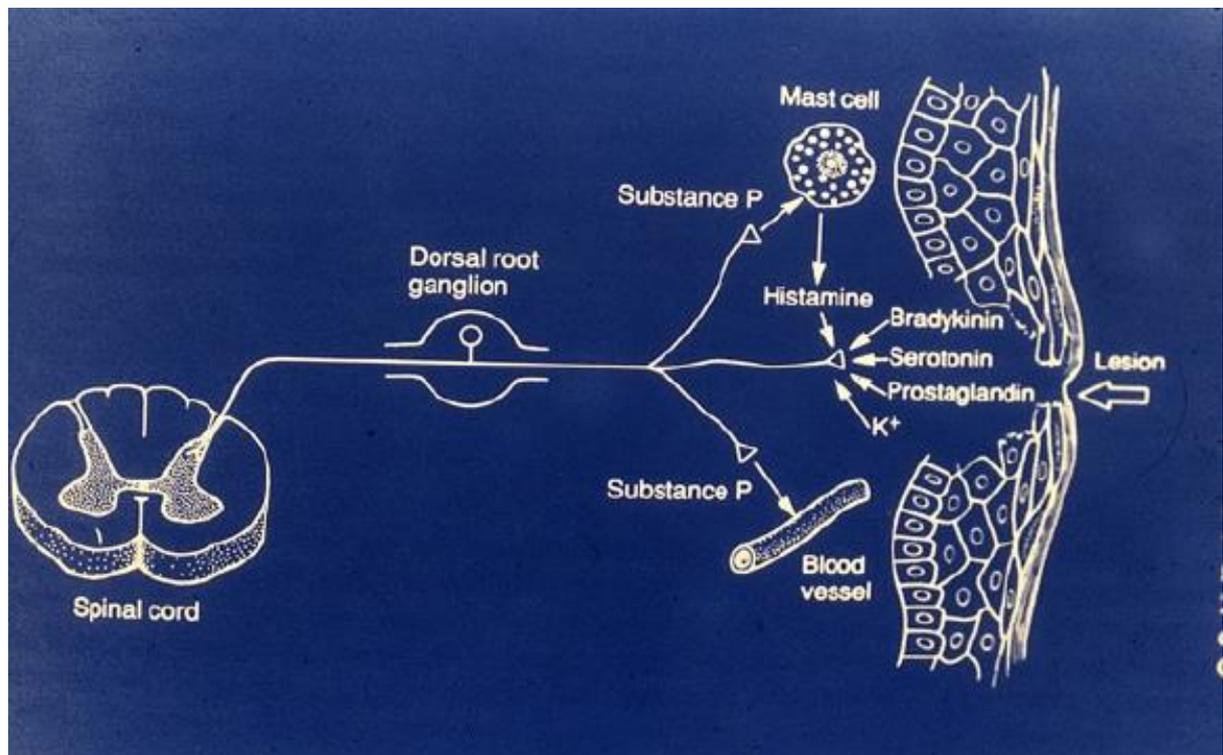


Figure 2 : la genèse du message douloureux¹¹

1.3.1.3 Trajet des voies nociceptives^{12, 13, 14}

A la périphérie, l'énergie (mécanique, thermique, chimique) des stimulations nociceptives est transformée en énergie électrique sous l'action des phénomènes de transduction. Le potentiel d'action ainsi généré est transmis de la périphérie vers les cordons postérieurs de la moelle via les fibres A δ et C. (Figure 3)

¹¹ INSERM U421. DU Douleur et Nociception

¹² Faculté de médecine de Toulouse. Cours en ligne. DCEM 2 – Module 6 - Sous-module 1 : Evaluation et traitement de la douleur. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/Module%206%20-%20Partie%201.pdf>, consulté le 20 Octobre 2015

¹³ Faculté de médecine de Toulouse. Cours en ligne. DCEM 2 – Module 6 - Sous-module 1 : Evaluation et traitement de la douleur. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/Module%206%20-%20Partie%201.pdf>, consulté le 20 Octobre 2015

¹⁴ Université Montpellier I – Institut de génomique fonctionnelle. La douleur - Régulation de la nociception - http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/masters_LMD/M1/Physiopathologie/M1_Physiopathologie_Nociception.pdf, consulté le 20 Octobre 2015

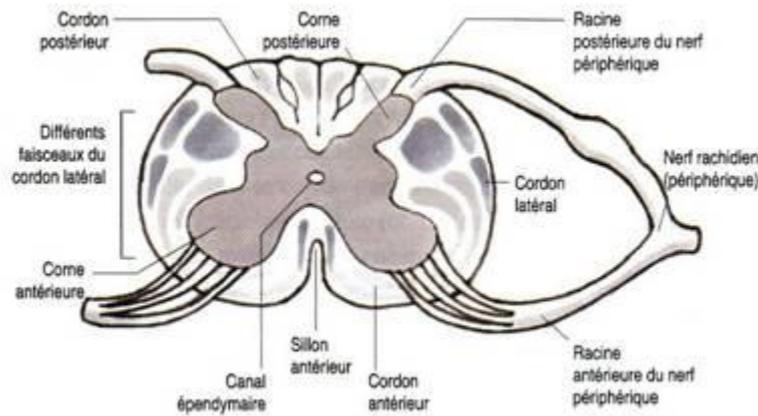


Figure 3 : coupe transversale de la moelle épinière¹⁵

Ces premiers neurones, encore appelés neurones périphériques, feront synapses avec les deuxièmes neurones (ou neurones médullaires) au niveau des cordons postérieurs de la moelle épinière, notamment au niveau des couches superficielles I et II de la substance grise (selon la nomenclature de Rexed qui divise la substance grise en dix couches).

La transmission des messages nociceptifs périphériques vers les deuxièmes neurones se fait grâce à deux types de substances : les acides aminés excitateurs tels que le glutamate, qui sont des neurotransmetteurs ; et les neuropeptides, tels que la substance P qui modulent les effets des neurotransmetteurs.

Les deuxièmes neurones (ou neurones médullaires, ou neurones de projection) se classent en deux groupes :

-les neurones nociceptifs spécifiques: ils ne répondent qu'à des stimulations d'origine mécanique ou thermique et reçoivent exclusivement des fibres A δ et C. Ils ne déclenchent une activité qu'à partir d'un certain seuil d'activation.

-les neurones nociceptifs non spécifiques: qui reçoivent des afférences des fibres A δ et C, mais aussi des fibres non nociceptives de type A β . Le message devient nociceptif à partir d'un certain seuil d'activité. Sur ces neurones existent des phénomènes de convergence : des messages musculaires, viscéraux et cutanés se projettent sur des neurones non spécifiques communs. Ce phénomène permet d'expliquer les sensations de douleurs projetées : une douleur originaire d'un viscère sera par exemple ressentie comme provenant d'un territoire cutané.

Le message nociceptif, à travers le 2^e neurone, va ensuite emprunter les voies ascendantes jusqu'au thalamus. C'est ce qu'on appelle la transmission spinale.

Après avoir croisé la ligne médiane (décussation), les deuxièmes neurones se dirigent vers le faisceau spinothalamique. La conséquence de ce croisement

¹⁵ Université Lille 1 Biologie. http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/Refluxe/Refluxe_web.publi/web/co/01%20%20Centres.html, consulté le 20 octobre 2015

anatomique est que l'hémisphère droit du cerveau reçoit et perçoit les informations douloureuses provenant de la partie gauche du corps et inversement.

Le message douloureux va alors emprunter deux faisceaux différents :

-le faisceau spino-thalamique latéral: les neurones empruntant ce faisceau vont aller se projeter vers les noyaux thalamiques latéraux dont les neurones (appelés neurones thalamiques ou 3^e neurones) se projettent à leur tour vers le cortex somato-sensoriel primaire et secondaire.

-le faisceau spino-réticulaire en position plus médiane: les neurones empruntant ce faisceau vont aller se projeter vers les noyaux thalamiques médians et certaines structures du tronc cérébral, dont les neurones (appelés neurones thalamiques ou 3^e neurones) se projettent à leur tour vers différentes structures du système limbique.

Le faisceau spino-thalamique est donc principalement impliqué dans la composante sensori-discriminative de la douleur (emplacement, intensité, nature de la douleur), tandis que le faisceau spino-réticulaire et le système limbique sont plus impliqués dans la composante affective et émotionnelle de la douleur (caractère désagréable, qui déclenche la fuite et la défense).

1.3.1.4 Les mécanismes de contrôle de la douleur

Tout au long de son trajet, le message nociceptif fait l'objet de modulations, soit facilitatrices, soit inhibitrices.

a) Le contrôle d'origine spinale ou théorie du « gate control »

Le premier relais synaptique au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière n'est pas un simple contact entre deux neurones mais un véritable centre de modulation et d'intégration du message douloureux. Ce premier contrôle est parfaitement illustré par la « théorie du portillon » (« gate control ») élaborée dès 1965 par Wall et Melzack¹⁶.

Des interneurones, situés dans la substance gélatineuse de la corne dorsale de la moelle épinière, inhibent la transmission des messages nociceptifs.

C'est la stimulation des grosses fibres myélinisées A β à conduction rapide qui active ces interneurones inhibiteurs enképhalinerigiques, bloquant ainsi la transmission du message nociceptif, et « fermant le portillon ».

L'activation des fibres sensibles de petit calibre (types A δ et C) dépriment le tonus inhibiteur, entraînant ainsi « l'ouverture du portillon » et donc l'activation des neurones véhiculant le message douloureux.

¹⁶ Krishna K., Syed R. Historical and present state of neuromodulation in chronic pain. Curr Pain Headache Rep. 2014; 18:387

Chez le sujet sain, l'effet de la balance entre influences excitatrices et inhibitrices évite la transmission d'un message douloureux. La rupture de l'équilibre peut être due à :

-l'hyperactivation des fibres sensibles de petit calibre : c'est le cas des douleurs par excès de stimulation nociceptive

-défaut d'inhibition périphérique ou central: c'est le cas des douleurs neuropathiques.

b) **Le contrôle d'origine supra-spinale**

Il s'exerce principalement à partir de certaines régions du tronc cérébral dont les neurones sont à l'origine des voies descendantes inhibitrices. Il a été précisé que ces effets ont principalement pour origine la région ventrale de la substance grise péri-aqueducule et plus précisément noyau dorsal du raphé (noyau de la substance grise du tronc cérébral), riche en corps cellulaires sérotoninergiques.

En effet, la stimulation localisée de la substance grise péri-aqueducule peut induire une profonde analgésie, équivalente à l'injection de 50mg de morphine par voie intra-musculaire.

Cette analgésie a été considérée comme la résultante d'une activation de voie inhibitrice descendante, bloquant la transmission spinale du message nociceptif par l'intermédiaire d'une libération de sérotonine et d'opioïdes endogènes (naturels) notamment au niveau des couches superficielles de la corne dorsale de la moelle (couches I et II).

D'autres régions du tronc cérébral sont également capables d'inhiber la transmission spinale de la nociception.

c) **Le contrôle inhibiteur diffus induit par la nociception**

Plus récemment a été développée une théorie basée sur la notion de contrôle inhibiteur diffus induit par la nociception (CIDN).¹⁷

Une stimulation nociceptive serait à l'origine de puissants effets inhibiteurs qui diffuseraient sur la totalité des neurones afférents, hormis ceux concernés par la stimulation nociceptive.

Contrairement au système de modulation proposée par la théorie du portillon, le CIDN produit une inhibition descendante qui ne se limite plus à la région stimulée.

Un tel mécanisme expliquerait pourquoi une douleur peut parfois en masquer une autre. Le « père de la médecine », Hippocrate (-460 ; -370 avant J.C.), avait déjà cette théorie : « de deux douleurs simultanées, la plus forte obscurcit l'autre ».

¹⁷ Faculté de médecine de Toulouse. Cours en ligne. DCEM 2 – Module 6 - Sous-module 1 : Evaluation et traitement de la douleur. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/Module%206%20-%20Partie%201.pdf>, consulté le 20 Octobre 2015

d) Support biochimique

Tout comme la perception et la transmission du message douloureux, la modulation de ce message est également la résultante de la libération de nombreuses substances biochimiques.

Simultanément, peuvent intervenir, au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, des substances inhibitrices, tels que l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ; mais également des substances opioïdes endogènes.

De nombreux récepteurs opioïdes se situent sur les terminaisons des fibres afférentes. La fixation des opioïdes endogènes sur ces récepteurs entrainerait la freination de la libération de la substance P ainsi que la libération de neuromodulateurs.

1.4 Evaluation de la douleur

Il est nécessaire de pouvoir évaluer l'intensité de la douleur pour pouvoir définir le traitement antalgique le plus adapté.

Schématiquement, on distingue deux modes d'évaluation, l'un étant basé sur l'information verbale transmise par le patient (auto-évaluation), l'autre sur des mesures faites par un tiers (hétéro-évaluation) ou d'après la mesure de paramètres physiologiques.

1.4.1 Echelles unidimensionnelles

Il s'agit d'échelles qui mesurent uniquement l'intensité de la douleur¹⁸ :

-échelle visuelle analogique (EVA)

-échelle numérique (EN)

-échelle verbale simple (EVS)

Ces échelles sont utilisables chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 5 ans, principalement en douleur aiguë post-opératoire ou traumatique. Elles sont simples, rapides à remplir, ce qui permet des mesures répétées et rapprochées pour apprécier la réponse au traitement.

L'EVA utilise une règle munie d'un curseur se déplaçant entre « absence de douleur » et « douleur maximale imaginable », correspondant à une échelle graduée de 0 à 100 mm sur sa face cachée. (Figure 4)

Le patient doit, le long de cette ligne, positionner le curseur à l'endroit qui situe le mieux sa douleur.

Sur l'autre face, se trouvent des graduations millimétrées vues seulement par le soignant. La position du curseur mobilisé par le patient permet de lire l'intensité de la douleur, qui est mesurée en millimètres.

¹⁸ Institut UPSA de la douleur. <http://www.institut-upsa-douleur.org>, consulté le 20 Octobre 2015

L'EVA est la méthode de référence pour quantifier l'intensité douloureuse et la réponse thérapeutique, puisqu'elle est simple, reproductible, sensible et linéaire.

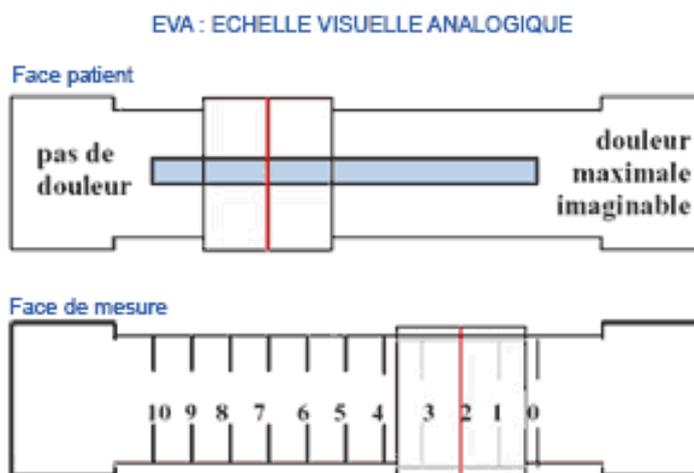


Figure 4 : Echelle Visuelle Analogique de mesure de l'intensité de la douleur¹⁹

Cependant, près de 10% des patients ont des difficultés à représenter l'intensité de leur douleur sur une règle, notamment les sujets âgés ; de plus, en post-opératoire immédiat, son usage n'est pas toujours aisé.

Aussi, l'Echelle Numérique et l'Echelle Verbale Simple à 5 niveaux sont des alternatives fiables.

L'EN demande au patient de chiffrer l'intensité de sa douleur entre 0 et 10. (Figure 5)

L'EVS quantifie la douleur en réponse à des adjectifs proposés au patient : douleur absente, faible, modérée, intense, extrêmement intense. (Figure 6)

Echelle numérique (EN)

Pas de Douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
-----------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------------------------

Figure 5 : Echelle Numérique de mesure de l'intensité de la douleur²⁰

¹⁹ Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. <http://www.sfetd-douleur.org>, consulté le 20 Octobre 2015

²⁰ Institut Gustave Roussy. Lutte contre la douleur. <http://www.gustaveroussy.fr/fr/content/lutte-contre-la-douleur>, consulté le 20 Octobre 2015

Douleur	Score
Pas de douleur	0
Douleur faible	1
Douleur modérée	2
Douleur intense	3
Douleur extrêmement intense	4

Figure 6 : Echelle Verbale Simple à 5 niveaux²¹

1.4.2 Echelles multidimensionnelles

Au-delà de l'aspect quantitatif, il y a tout un vocabulaire employé par le patient, qui décrit la répercussion de la douleur sur un plan affectif et sensoriel dans sa vie quotidienne (par exemple, gênante, angoissante, déprimante,...), son milieu socio-professionnel, sa vie familiale. Pour tenir compte de ces aspects qualitatifs, des questionnaires ont été élaborés, dont le Mc Gill Pain Questionnaire (MPQ) mis au point par Melzack, et sa version française, le Questionnaire Douleur Saint-Antoine (QDSA)²⁰. Le questionnaire français comporte 61 qualificatifs répartis en 17 sous-classes : 9 sensorielles, 7 affectives et 1 évaluative.

Après avoir sélectionné le terme le plus approprié dans une sous-classe, le patient pondère son jugement grâce à une échelle de 0 à 4, ce qui permet de calculer un score.

Ces questionnaires sont plus longs à traiter qu'une EVA et peuvent poser des problèmes de compréhension. Ils sont utilisés pour évaluer la douleur chronique car ils apprécient l'intensité douloureuse et le vécu de cette douleur.

1.5 Les traitements médicamenteux de la douleur par excès de nociception

1.5.1 La classification de l'OMS

Le traitement antalgique des douleurs chez l'adulte s'appuie sur les recommandations de l'OMS éditées en 1996.

L'OMS classe en trois niveaux les médicaments nécessaires au traitement des douleurs antalgiques d'origine cancéreuse et nociceptives.

- Palier 1 : les antalgiques non opiacés
- Palier 2 : les antalgiques opioïdes faibles
- Palier 3 : les antalgiques opioïdes forts

²¹ Institut UPSA de la douleur. Pratique du traitement de la douleur. <http://www.institut-upsa-douleur.org/Media/Default/Documents/IUDTHEQUE/OUVRAGES/Ptd/institut-upsa-ouvrage-pratique-traitement-douleur.pdf>, consulté le 20 Octobre 2015

Le premier niveau de l'OMS est représenté par le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et est destiné au traitement des douleurs évaluées comme faibles à modérées. Ces douleurs sont caractérisées par un score EVA < 30.²²

Lorsque la douleur persiste voire s'accroît, on parle alors de douleurs modérées à sévères avec un score EVA compris entre 30 et 70. Un antalgique opioïde faible est ajouté.

En cas d'échec, le recours à un antalgique opioïde fort est indiqué. De plus, en cas de douleurs fortes d'emblée (douleurs cancéreuses), la prescription en première intention d'un opioïde fort est indiquée. Ces douleurs sont caractérisées par un score EVA compris entre 50 et 100, on parle de douleurs intenses.

Une combinaison de médicaments des différents paliers est possible. Ce concept de paliers permet d'éviter que des traitements trop puissants ne soient administrés trop tôt aux patients.

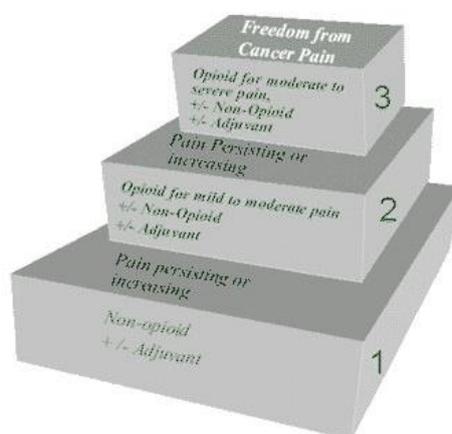


Figure 7 : Echelle de soulagement de la douleur de l'OMS²³

1.5.2 Palier 1 : les antalgiques non opiacés

Les antalgiques non opiacés sont essentiellement représentés par le paracétamol, l'acide acétylsalicylique et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Ils sont habituellement indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée.

1.5.2.1 Paracétamol

a) Découverte²⁴

Le paracétamol, ou acétaminophène, dérive de l'acétanilide, dont les propriétés antipyrétiques ont été découvertes en 1886 par deux médecins strasbourgeois,

²² Organisation Mondiale de la Santé. Traitement de la douleur cancéreuse, 2^e édition. 1997

²³ World Health Organization. WHO's cancer pain ladder for adults.

<http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en>, consulté le 20 Octobre 2015

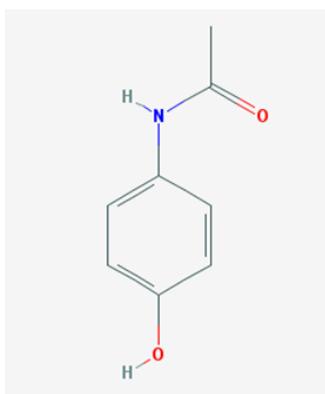
²⁴ Monassier L. Faculté de Médecine de Strasbourg. Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2005/2006 «Les antalgiques non-opiacés»

Cahn et Hepp, lors de travaux sur les effets de dérivés du naphthalène sur des parasitoses intestinales. A court de produit, ils s'approvisionnèrent dans une pharmacie de la ville. A leur grande surprise, le produit livré ne présentait aucune activité antiparasitaire mais révèle une puissante action antipyrétique. La substance fournie n'était pas du naphthalène mais de l'acétanilide.

Cependant, l'acétanilide était très toxique et de nombreuses recherches ont porté sur l'élaboration de drogues dérivées et mieux tolérées. La phénacétine, dérivé acétylé de l'acétanilide, a été utilisée dès 1887 pour le traitement de la fièvre et des douleurs.

Mais cette dernière a vu son utilisation limitée en raison d'effets néphrotoxiques au point que son utilisation chronique fut strictement réglementée puis totalement interdite. Le paracétamol (voir structure ci-dessous), dérivé hydroxylé et non néphrotoxique de l'acétanilide, est apparu en 1893 et son emploi s'est étendu de manière considérable depuis la fin de la deuxième guerre mondiale, surtout depuis 1949 lorsqu'on a mis en évidence qu'il constitue le principal métabolite actif de l'acétanilide et de la phénacétine.

La première autorisation de vente du paracétamol est accordée en 1955 aux Etats Unis, puis en 1957 en France dans les indications de traitement de la douleur et de la fièvre.



Structure chimique du paracétamol²⁵

b) Mécanisme d'action²⁶

Malgré son utilisation bien établie, le mécanisme d'action du paracétamol est encore mal connu.

Deux hypothèses cohabitent:

- L'inhibition de la synthèse des prostaglandines via l'inhibition de l'isoforme 3 de la cyclooxygénase au niveau central (COX 3). Comme

²⁵ Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, consulté le 20 Octobre 2015

²⁶ Anderson B. J. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesthesia* 2008 ; 18: 915–921

expliqué précédemment, les prostaglandines font partie des substances algogènes à l'origine du message douloureux.

- L'effet d'un métabolite actif du paracétamol, l'acide para-aminophenol, qui se conjuguerait avec l'acide arachidonique sous l'action de l'enzyme FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase). Le composé conjugué formé (AM404) serait alors responsable de l'inhibition de la cyclooxygénase, et aurait également un effet sur les récepteurs cannabinoïdes. Ces récepteurs sont exprimés au niveau central et périphérique. Ce sont des types de récepteurs couplés aux protéines G, tout comme les récepteurs opioïdes, et leur activation va induire le même type d'effets, dont l'analgésie.

c) **Indications et recommandations d'utilisation**

L'indication est le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.²⁷

Chez l'adulte, il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 grammes par jour. Dans certains cas, la dose totale de paracétamol peut être augmentée jusqu'à 4 grammes par jour.

Un surdosage provoque une cytolysse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. En cas de surdosage ; des nausées, vomissements, anorexie, pâleur et douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Le paracétamol est donc contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

1.5.2.2 Acide acétylsalicylique et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques forment une vaste famille de composés très hétérogène puisque constituée de substances aux structures chimiques très diverses. Néanmoins, ces produits présentent des propriétés communes tant au point de vue de leurs actions thérapeutiques que de leurs effets indésirables.

Les AINS possèdent quatre propriétés pharmacologiques dont l'expression dépend des doses utilisées et du type d'AINS :

- anti-inflammatoire
- antalgique
- antipyrétique
- antiagrégant plaquettaire

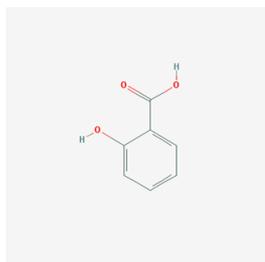
²⁷ ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Doliprane®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

a) Acide acétylsalicylique²⁸

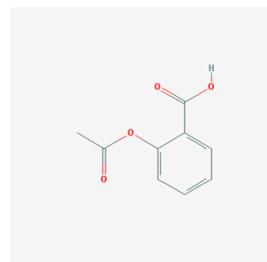
L'utilisation de décoctions réalisées à partir d'écorce de saule est décrite dans le traitement des fièvres infectieuses depuis l'Antiquité.

La substance active a été isolée en 1829 et est constituée par un glycoside appelé salicine (substance provenant du saule, « salix » en latin). Cette substance s'hydrolyse en libérant du glucose et de l'alcool salicylique. Cet alcool est transformé en acide (l'acide salicylique) puis acétylé pour former l'acide acétylsalicylique : cette synthèse est mise au point en 1893 par le laboratoire allemand Bayer.

L'acide acétylsalicylique est commercialisé dès 1899 sous le nom d'Aspirine® pour ses propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques.



Acide salicylique²⁹



Acide Acétylsalicylique²⁸

La découverte du mécanisme d'action de l'aspirine par le docteur JR Vane a été récompensée par le Prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1982³⁰.

Le mécanisme d'action de l'aspirine consiste en l'inhibition de deux isoformes de la cyclooxygénase, COX1 et COX2.

La COX 1 est présente de manière constitutive, alors que la présence de la COX 2 est induite par certains stimuli, dont la réponse inflammatoire.

Cette inhibition a pour effet d'inhiber la synthèse de prostaglandines, substances algogènes participant à l'élaboration du message douloureux. Il faut noter que l'aspirine inhibe plus la COX-1 que la COX-2 et, à faible dose, seule la COX-1 est bloquée. Ce n'est qu'à forte dose que l'effet anti-inflammatoire de l'aspirine se révèle par l'inhibition de la COX-2.³¹

b) Autres AINS

Les AINS peuvent être classés selon leur structure chimique.

²⁸ Lévesque H, Lafont O. L'aspirine à travers les siècles : rappel historique. Rev Méd Interne. 2000; 21 Suppl 1 : 8-17

²⁹ Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, consulté le 20 Octobre 2015

³⁰ The official website of the Nobel Prize. www.nobelprize.org, consulté le 20 Octobre 2015

³¹ Vane JR. The mode of action of aspirine and similar compounds. J Allergy Clin Immunol. 1976 Dec;58(6):691-712

AINS Arylcarboxyliques

Ces AINS se lient de manière réversible à la cyclooxygénase, et ont une action antalgique et antipyrétique à faible dose.

Dans cette classe, nous pouvons citer : Ibuprofène-Advil®, Ketoprofène-Profénid®, Naproxène-Atarax®, Acide mefenamique-Ponstyl®.

AINS Oxycam

Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique des affections rhumatismales, arthroses et lombalgies. Parmi eux, nous pouvons citer Piroxicam- Féldène® et Tenoxicam-Tilcotil®.

AINS Indoliques

Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique des affections rhumatismales. Nous pouvons citer comme exemple l'indometacine-Indocid®.

AINS Fenamates

Cette famille est représentée par l'acide niflumique- Nifluril®, indiqué dans le traitement des affections rhumatismales mais aussi dans les manifestations inflammatoires en ORL.

Ces AINS présentent des effets secondaires communs, tels que réactions allergiques, troubles digestifs, perturbation de la fonction plaquettaire.

Cependant, on remarque que certains AINS, malgré un mode d'action commun, ont moins d'effets secondaires que les autres. Ceci pourrait s'expliquer par des différences d'affinité pour les deux principales isofomes de la cyclooxygénase, la COX1 et la COX2.

La COX 2 étant induite par la réponse inflammatoire, il serait donc théoriquement idéal, pour traiter un phénomène inflammatoire, de bloquer sélectivement la COX2, en évitant le blocage de la COX1 responsable de la gastrotoxicité des AINS.

C'est avec cette hypothèse qu'ont été développés et commercialisés des inhibiteurs sélectifs de la COX 2, appelés « coxibs ». Les deux représentants de cette classe étaient à l'origine le rofécoxib « Vioxx® » et le célécoxib « Celebrex® ». Il faut noter que le Vioxx® a été retiré du marché en 2004 suite à l'augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires chez les malades à risques.³²

³² EMA – Communiqué de presse. EMEA statement following withdrawal of Vioxx (rofecoxib). Doc. Ref. EMEA/97949/2004. 6 Octobre 2014

1.5.3 Palier 2 et 3 : les antalgiques opioïdes faibles et forts

1.5.3.1 Origine des antalgiques opioïdes

Les opiacés sont des substances dérivées de l'opium, obtenu à partir du latex du pavot, et se fixant aux récepteurs des opiacés.

Le pavot, ou *papaver somniferum* appartient à la famille de Papavéracées. Cette plante présente des feuilles découpées à la base, et une capsule déhiscente (pores autour du plateau stigmatique) ou indéhiscente. On trouve à l'intérieur de la capsule des lames placentaires sur lesquelles sont fixées des graines. Des canaux laticifères dans lesquels circule le latex, se trouvent dans la paroi.



Papaver somniferum album

C'est la variété *Papaver somniferum album* (fleurs blanches), dont la capsule est indéhiscente, qui peut être cultivée pour la production d'opium, contrairement à la variété *Papaver somniferum nigrum* (fleurs rouges violacées) cultivée dans nos pays à climat tempéré.

L'opium est obtenu par incision des capsules non mures. Les gouttelettes formées durcissent et brunissent au contact de l'oxygène, elles sont ensuite agglomérées en « pain d'opium ». (Voir photos suivantes).



Latex suintant des capsules du Papaver somniferum album



Pain d'opium

La production de l'opium est très réglementée et le seul pays en faisant une production légale est l'Inde. La culture se fait en altitude (entre 500 et 1500m).

La paille de pavot est obtenue à partir du *Papaver somniferum nigrum*. Elle correspond aux capsules à pleine maturité, dont on a enlevé les graines. La Turquie est le premier producteur mondial de paille de pavot, sa production représenterait 50% de la production mondiale.

La caractérisation chimique de l'opium a montré qu'il était composé de morphine à hauteur de 50%, de codéine, et de thébaine, appartenant tous trois au groupe des alcaloïdes de type morphinique.

Il faut savoir que la thébaine est le composé qui sert de départ à l'hémisynthèse de la morphine, la codéine et la buprénorphine.

L'opium est également composé de deux autres types d'alcaloïdes : les alcaloïdes appartenant au groupe de la papavérine et les alcaloïdes appartenant au groupe de la narcotine.

La paille de pavot est quant à elle composée de 1 à 6 % d'alcaloïdes dont 50% de morphine.

1.5.3.2 Mécanisme d'action des antalgiques opioïdes

a) Rappel sur les récepteurs aux opioïdes

Les récepteurs des opiacés sont des récepteurs composés de 7 hélices transmembranaires couplées à des protéines G hétérotrimériques (composés de 3 sous-unités α , β , γ). Ces protéines G présentent des propriétés GTPasiques intrinsèques, c'est-à-dire qu'elles lient et hydrolysent la guanosine triphosphate (GTP), pour donner une guanosine diphosphate (GDP) et un ion phosphate.

On dénombre 3 familles de récepteurs aux opiacés :

- les récepteurs μ (mu)
- les récepteurs κ (kappa)
- les récepteurs δ (delta)

Ils sont localisés dans diverses zones du système nerveux central et leur activation conduit à différents effets, comme nous pouvons le voir dans le tableau ci-dessous :

Récepteurs	Localisations	Effets
récepteurs μ	✓ substance grise périaqueducale, ✓ noyaux cunéiformes et graciles, ✓ thalamus	contrôle de la douleur
	✓ noyau du tractus solitaire ✓ noyau ambigu ✓ noyau parabrachial	contrôle de la respiration.
récepteurs κ	✓ hypothalamus	effets neuroendocriniens et analgésiques
	✓ corne postérieure de la moelle épinière	analgésie spinale
récepteurs δ	✓ corne postérieure de la moelle épinière	analgésie spinale

Figure 8: localisation des récepteurs aux opiacés dans le système nerveux central et effet associé^{33,34}

³³ Balch R.J, Trescot A. Extended-release morphine sulfate in treatment of severe acute and chronic pain. Journal of Pain research. 2010 ; Volume 2010:3 Pages 191—200

³⁴ Faculté de Médecine de Strasbourg. Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2005 «Les analgésiques centraux»

b) Rappel sur les ligands endogènes

Les ligands endogènes des récepteurs opioïdes sont des peptides qui dérivent de peptides précurseurs plus gros par clivage enzymatique.

Ils sont divisés en trois groupes :

- les enképhalines
- les endorphines
- les dynorphines

Les différences structurales entre ces trois peptides leur confèrent des affinités différentes pour les trois sous-types de récepteurs opioïdes vus précédemment. Les endorphines présentent une affinité pour les récepteurs μ , les dynorphines pour les récepteurs κ et les enképhalines pour les récepteurs δ .

c) Activation des récepteurs aux opioïdes

C'est la fixation d'un ligand sur le récepteur qui va induire son activation ; c'est-à-dire une dissociation de la sous-unité α des sous-unités β - γ de la protéine G associée, ce qui entraîne :

- l'inhibition des canaux calciques voltage-dépendants ; et donc une réduction du taux de calcium intracellulaire,
- la stimulation de l'ouverture des canaux potassiques et réduction du taux d'adénylate cyclase.

Tous ces mécanismes aboutissent à une réduction de la libération de neuromédiateurs excitateurs tels que l'acétylcholine, la noradrénaline, la sérotonine et la substance P par les neurones pré-synaptiques, une réduction de la transmission synaptique et une hyperpolarisation de la membrane neuronale post-synaptique ; ce qui va aboutir à une inhibition de la transmission du message nociceptif.

L'activation des récepteurs aux opiacés provoque également une diminution de la quantité du neurotransmetteur acide gamma-amino-butyrique (GABA) libérée.

La quantité de GABA ayant une action régulatrice sur le système dopaminergique, cette diminution de GABA provoque une libération de dopamine à l'origine de l'euphorie et du bien-être ressenti suite à l'administration des agonistes opioïdes et la stimulation du circuit inhibiteur descendant. Cette augmentation de dopamine libérée sera également responsable du phénomène de pharmacodépendance observé avec les antalgiques opioïdes.

d) Les différents modes d'action des antalgiques opioïdes

Les antalgiques opioïdes se fixent sur ces mêmes récepteurs et miment l'action des ligands endogènes cités précédemment.

Aux sites d'actions médullaires et supra médullaires, peut s'ajouter une action périphérique de ces opioïdes, due à la présence de ces récepteurs également au niveau périphérique.

Les opioïdes sont classés en trois catégories en fonction de leurs actions sur les récepteurs:

- **les agonistes purs** activent surtout les récepteurs médullaires et supramédullaires μ , de façon totale, et n'ont pas d'effet plafond.

C'est par exemple le cas de la morphine, la codéine, la péthidine, le fentanyl, la méthadone et le dextropropoxyphène. Chacune de ces molécules possède sa sélectivité propre vis-à-vis des trois récepteurs aux opiacés.

- **les agonistes antagonistes** sont à la fois agoniste d'un type de récepteur et antagoniste d'un autre.

Ainsi, la nalbuphine et la nolorphine sont antagonistes des récepteurs μ et agonistes des récepteurs κ . Chez les patients non traités par un agoniste pur, ils agissent comme un agoniste pur. Par contre, chez les patients déjà traités par un agoniste pur, ils agissent comme un antagoniste.

La buprénorphine est quant à elle agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ .

-**Les antagonistes** se fixent sur les récepteurs aux opiacés sans être sélectifs, et bloquent ainsi l'accès à ces récepteurs.

On peut citer la naloxone et la naltrexone. Ces antagonistes ne présentent pas d'activité antalgique

1.5.3.3 Effets des antalgiques opioïdes^{35, 36}

L'activation des récepteurs aux opioïdes ne se limite pas à un effet antalgique.

En effet, on trouve des récepteurs aux opioïdes dans le système nerveux central mais également au niveau périphérique dans la plupart des organes; ce qui explique les nombreuses propriétés pharmacologiques des opioïdes, responsables pour la plupart des effets secondaires de ces médicaments.

Effet sédatif: fréquemment observé, c'est un effet transitoire, susceptible de disparaître après une à deux semaines de traitement.

Effet dépresseur respiratoire et antitussif: c'est la conséquence de l'action dépressive des opioïdes sur le centre respiratoire bulbaire (perte de la sensibilité au CO₂).

³⁵ Institut UPSA de la douleur. Utilisation de la morphine en médecine de ville. <http://www.institut-upsa-douleur.org/Media/Default/Documents/IUDTHEQUE/OUVRAGES/Umda/institut-upsa-ouvrage-morphine-et-douleurs-aigues-chap-4.pdf>, consulté le 20 Octobre 2015

³⁶ Balch R.J, Trescot A. Extended-release morphine sulfate in treatment of severe acute and chronic pain. Journal of Pain research. 2010 ; Volume 2010:3 Pages 191—200

L'action antitussive s'explique par l'action sur le bulbe rachidien. Elle est mise à profit dans les douleurs liées à des lésions des voies bronchiques et des voies aérodigestives supérieures (toux douloureuse).

Effet psychodysléptique: il est variable d'un malade à l'autre. L'administration d'opioïdes aboutit au développement d'un état de bien-être, d'euphorie, d'indifférence aux sensations désagréables, éléments qui vont sous-tendre un potentiel toxicomanogène.

Effet émétisant: nausées et vomissements sont relativement fréquents en début de traitement. Ils s'expliquent par l'effet excitateur des opioïdes sur l'area postrema située au plancher du IV^e ventricule. L'effet est rapidement résolutif.

Effet sur le transit intestinal: la constipation est constante. Elle est due à l'action des opioïdes sur les récepteurs μ intestinaux, ce qui ralentit le péristaltisme. Les opioïdes agonistes exercent un effet contracturant sur les muscles circulaires sphinctériens et un effet de relâchement sur les muscles longitudinaux conduisant à une diminution des contractions propulsives. Cette propriété est d'ailleurs utilisée pour le traitement des diarrhées. En raison des mêmes effets, on observerait un effet spastique vis-à-vis du sphincter d'Oddi voire de l'uretère.

Effet sur la rétention urinaire: l'hypertonie des sphincters lisses conduit à un risque de rétention urinaire.

Effet histamino-libérateur: des phénomènes de type allergique (rash, prurit) peuvent apparaître lors de l'administration, en particulier l'administration rachidienne de morphine.

Effet oculaire: on observe un myosis par contraction du muscle circulaire de l'iris.

Effet cardiaque: les opioïdes provoquent une baisse tensionnelle (amplifiée par l'histamino-libération) avec hypotension orthostatique.

Effet immunitaire : les opioïdes dépriment le système immunitaire en diminuant notamment l'activité des lymphocytes T killer

1.5.3.4 Les antalgiques opioïdes faibles

Ce sont les antalgiques de palier 2 selon la classification de l'OMS, utilisés pour les douleurs nociceptives modérées soit d'emblée, soit lors d'échec d'un antalgique de niveau 1.

Dans cette catégorie, on peut citer la codéine, l'hydrocodéine, le dextropropoxyphène (en France ainsi que dans tous les pays de l'Union Européenne, les produits à base de dextropropoxyphène ont été retirés du marché

à partir de 2010 suite à une réévaluation européenne du rapport bénéfice risque³⁷), le tramadol et la poudre d'opium.

Ce sont des agonistes purs qui entraînent une analgésie intense par fixation sur les récepteurs μ . Parmi ces opioïdes faibles, nous pouvons en détailler deux, parmi les plus prescrits en France.

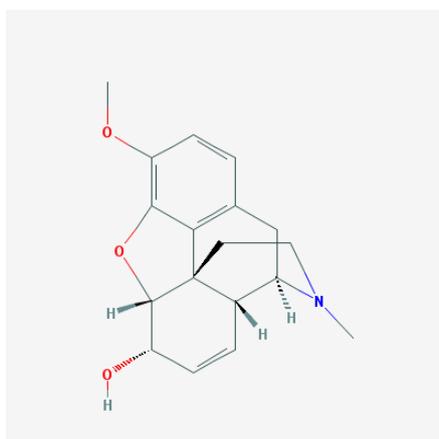
a) La codéine

La codéine est un alcaloïde naturel de l'opium, qui peut être produit à partir de la morphine par méthylation.

La codéine est métabolisée par le foie et ses propriétés antalgiques sont liées à sa biotransformation en morphine (environ 10 %) par le cytochrome P450-2D6.

Environ 10 à 15 % de la population ne répond pas à la codéine car ne possède pas cette enzyme.

On considère que sa puissance analgésique équivaut à 1/10e de celle de la morphine ; 100mg de codéine serait donc équivalent à 10mg de morphine.³⁸



Structure chimique de la codéine³⁹

En France, la codéine peut être utilisée seule ou en association avec l'acide acétylsalicylique et la caféine, le paracétamol, le paracétamol et la caféine, ou l'ibuprofène, dans le traitement des douleurs d'intensité modérée à intense.

En association avec le paracétamol, la posologie usuelle en France est de 1 comprimé toutes les 6 heures, soit 20 à 30 mg de codéine et 300 à 500 mg de paracétamol par prise.

³⁷ EMA – Communiqué de presse. European Medicines Agency recommends withdrawal of dextropropoxyphene-containing medicines. Doc. Ref. EMEA/401062/2009. 25 Juin 2009

³⁸ Faculté de médecine de Toulouse. Cours en ligne. DCEM 2 – Module 6 - Sous-module 1 : Evaluation et traitement de la douleur. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/Module%206%20-%20Partie%201.pdf>, consulté le 20 Octobre 2015

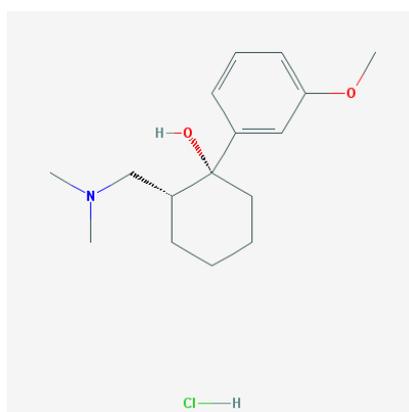
³⁹ Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, consulté le 20 Octobre 2015

A noter que la codéine est également utilisée seule ou en association dans la prise en charge des toux sèches.

b) Le tramadol

Le tramadol est un analgésique central de synthèse dont l'efficacité est liée à la synergie, aux doses thérapeutiques, d'un effet opioïde dû à la fixation sur les récepteurs opioïdes de type μ , et d'un effet monoaminergique central dû à une inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, mécanisme impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale.

Le tramadol est transformé dans l'organisme en un métabolite actif, le desmethyltramadol, sous l'effet d'un cytochrome P450.



Structure chimique du tramadol hydrochloride⁴⁰

Le tramadol est utilisé dans la prise en charge de douleurs d'intensité modérée à intense, seul ou en association avec le paracétamol.

Il existe des formes à libération immédiate et des formes à libération prolongée.

Pour les formes à libération immédiate la dose d'attaque est de 100 mg en cas de douleur aiguë et de 50 ou 100 mg en cas de douleurs chroniques, la dose d'entretien est de 50 ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures, sans dépasser 400 mg par jour.

Pour les formes à libération prolongée, la dose initiale habituelle est de 50 à 100 mg deux fois par jour. Si le niveau d'antalgie est insuffisant, la dose peut être portée à 150 mg ou 200 mg, deux fois par jour, sans dépasser 400 mg par jour.⁴¹

c) Effets secondaires des antalgiques opioïdes faibles

Les effets secondaires de ces opioïdes de palier 2 sont essentiellement dus à leur fixation sur les récepteurs périphériques.

On notera comme effets secondaires: constipation, nausées et vomissements, bronchospasmes, dépression respiratoire, sédation, myosis, euphorie.

⁴⁰ Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, consulté le 20 Octobre 2015

⁴¹ ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Tramadol®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

La nature de ces effets secondaires conditionne les contre-indications, notamment en cas d'insuffisance respiratoire.

1.5.3.5 Antalgiques opioïdes forts

Ce sont les antalgiques de palier 3, utilisés pour les douleurs nociceptives intenses aiguës ou chroniques comme celles des cancers, les douleurs postopératoires ou certaines douleurs chroniques non cancéreuses. Ils sont utilisés soit d'emblée, soit en cas d'échec des antalgiques de palier 1 et 2.

On distingue les opioïdes forts agonistes, parmi lesquels la morphine, le fentanyl, l'oxycodone, l'hydromorphone, et les opioïdes forts agonistes-antagonistes comme la buprénorphine.

a) La morphine

La morphine est le chef de file de la catégorie des opioïdes forts agonistes.

La morphine est l'opioïde fort de première intention pour traiter la douleur cancéreuse.

L'action antalgique de la morphine passe comme expliqué précédemment par l'activation des récepteurs μ au niveau médullaire et supra-médullaire.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la morphine sont résumées dans le tableau ci-dessous⁴² :

Absorption	Biodisponibilité orale = 20 à 40 %, subit un fort premier passage hépatique
Distribution	Fixation aux protéines plasmatiques de 30-35%.
Métabolisme	Métabolisée au niveau hépatique par glucuroconjugaison en morphine-3-glucuronide et en morphine -6-glucuronide. Ces molécules sont capables de traverser la barrière hémato-méningée.
Élimination	$T_{1/2} = 2h$ Élimination par voie urinaire essentiellement, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire

La morphine se présente sous plusieurs formes pharmaceutiques :

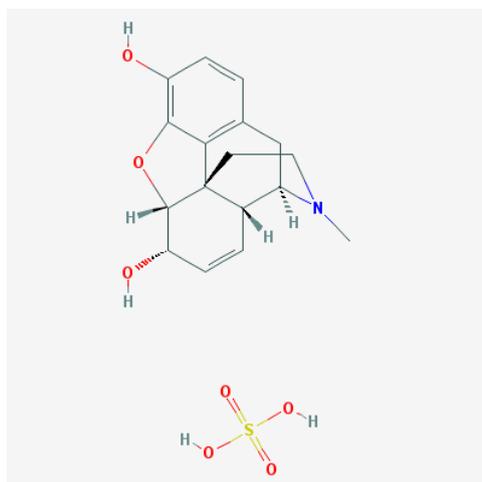
⁴² ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Skenan®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

- **Voie parentérale** : intraveineuse, sous-cutanée, péridurale, intrathécale en injection classique ou par pompe (surtout utilisée en postopératoire ou en soins palliatifs où le patient contrôle lui-même la quantité de morphine administrée).

- **Voie orale** : solution buvable (Oramorph®), gélules à libération immédiate (Actiskenan®) ou à libération prolongée (Skenan®), comprimés à libération prolongée (Moscontin LP®).

Le choix de la forme galénique est déterminé par le rythme nyctéméral de la douleur, ses éventuels facteurs déclenchants, ou par l'existence d'accès douloureux intercurrents. Ainsi, une douleur quotidienne intense et permanente conduit à recommander une forme à libération prolongée alors que des douleurs intenses mais intermittentes peuvent justifier le recours à une forme à libération immédiate.

Dans ces différentes spécialités, la morphine est sous forme de sel : chlorhydrate ou sulfate de morphine.



Structure chimique du sulfate de morphine⁴³

Instauration du traitement⁴⁴

La posologie habituelle à l'initiation d'un traitement de palier 3 est chez l'adulte de 60 mg par jour de morphine à libération immédiate *per os*. Le plus souvent, le médecin va débiter par une phase de titration où il va proposer 1/6^e de la dose totale toutes les 4h.

Si la douleur n'est pas contrôlée, le praticien va proposer des doses supplémentaires en réduisant l'intervalle entre deux prises à 2h voire 1h.

La dose totale prise en 24h sera ensuite répartie en doses de morphine à libération prolongée.

Ces doses de morphine à libération prolongée servent à contrôler la douleur de fond.

⁴³ Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, consulté le 20 Octobre 2015

⁴⁴ ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Skenan®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

Pour les accès douloureux transitoires, il faut prévoir des interdoses de morphine à libération immédiate, dont la posologie est de 1/6^e à 1/10^e de la dose totale quotidienne.

Il est nécessaire de réévaluer régulièrement les posologies, dans le principe d'intégrer les interdoses de morphine à libération immédiate à la dose quotidienne de morphine à libération prolongée.

La morphine ne présente pas « d'effet plafond » ce qui signifie qu'il n'y a pas de dose maximale à ne pas dépasser.

Le facteur limitant de la dose sera l'apparition d'effets secondaires invalidants.

Les effets secondaires⁴²

L'apparition des effets secondaires est inévitable et liée à la localisation périphérique des récepteurs aux opioïdes.

Parmi les effets indésirables les plus fréquents lors de l'initiation du traitement, la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements sont rapportés. La plupart sont transitoires, seule la constipation ne cède pas à la poursuite du traitement. Un traitement de la constipation et les mesures hygiéno-diététiques associées sont donc systématiquement prescrits à l'instauration du traitement.

Sont également reportés :

- Sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations.
- Dépression respiratoire avec au maximum apnée.
- Augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps.
- Dysurie et rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale.
- Prurit et rougeur.
- Syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de ce médicament: bâillements, anxiété, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, diarrhées, myalgies, arthralgies. En conséquence, l'arrêt de la morphine doit se faire progressivement pour éviter un syndrome de sevrage. La diminution de la posologie doit être au maximum de 1/3 de la dose précédente chaque jour.
- Chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux, risque exceptionnel d'apparition de myoclonies en cas de surdosage ou d'augmentation trop rapide des doses.

La morphine est un stupéfiant pouvant donner lieu à une utilisation détournée (mésusage): dépendance physique et psychique peuvent alors s'observer, ainsi

qu'une tolérance (accoutumance) se développant à la suite d'administrations répétées.

Lorsque les effets secondaires deviennent intolérables, ou lorsqu'il y a apparition d'une accoutumance à l'effet antalgique, il faut alors remplacer la morphine par un autre opioïde à une dose équivalant, en espérant ainsi diminuer les effets secondaires et améliorer le rapport bénéfice/risque du traitement. C'est ce qu'on appelle la rotation des opioïdes.

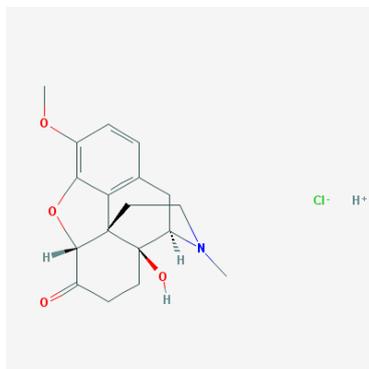
Les opioïdes alors envisagés sont l'oxycodone, le fentanyl et l'hydromorphone. Il est nécessaire alors de connaître les équivalences analgésiques entre ces opioïdes.

b) **Oxycodone**

L'oxycodone est un opiacé semi-synthétique dérivé de la thébaïne, connu depuis 1916 et commercialisé en Allemagne dès 1917. En France, la première Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'oxycodone par voie orale a été délivrée en 2000.

Ce médicament est indiqué dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse.

Cette molécule est un agoniste des récepteurs aux opioïdes de type μ , δ et κ .



Structure chimique du chlorhydrate d'oxycodone⁴⁵

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'oxycodone sont résumées dans le tableau ci-dessous⁴⁶ :

⁴⁵ Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, consulté le 20 Octobre 2015

⁴⁶ ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Oxycontin®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

Absorption	Biodisponibilité orale= 60-80% Faible passage hépatique
Distribution	Fixation aux protéines plasmatiques de 38-45%
Métabolisme	Métabolisé au niveau hépatique en noroxycodone et en oxymorphone qui possède une activité antalgique
Elimination	T _{1/2} = 4-5h ; élimination par voie urinaire

L'oxycodone est utilisé sous forme de chlorhydrate et se présente sous plusieurs formes pharmaceutiques :

Voie orale: formes immédiates (Oxynorm®, Oxynormo®) ou formes à libération prolongées (Oxycontin LP®), solutions buvables (Oxynorm®).

Voie parentérale: solution pour injection intraveineuse et sous cutanée (Oxynorm® ampoules).

Instauration du traitement :

Pour les patients recevant des opioïdes forts pour la première fois, la posologie initiale est de 10 mg toutes les 12 heures.

Pour les patients antérieurement traités par des opioïdes forts, la dose initiale est à déterminer en fonction de l'équivalent de la dose quotidienne de morphine prise antérieurement. A titre indicatif et en l'absence d'équivalence clairement établie, le rapport d'équianalgésie est le suivant: 10 mg d'oxycodone par voie orale sont équivalents à 20 mg de morphine orale. La dose d'oxycodone sera donc environ la moitié de la dose de morphine administrée précédemment.

Comme pour la morphine, il n'y a pas « d'effet plafond », le facteur limitant de la dose sera l'apparition d'effets secondaires invalidants.

Effets secondaires :

L'oxycodone, tout comme la morphine, présente les effets secondaires des opiacés.

Les plus fréquents aux doses habituelles sont la constipation, la somnolence, une confusion, des nausées et vomissements.

En cas d'administration chronique, la constipation ne régresse pas spontanément et doit donc être prise en charge.

On peut également noter:

- confusion, sédation, excitation, cauchemars, plus spécialement chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations,
- céphalées, vertiges,
- dépression respiratoire, avec, au maximum, apnée, augmentation de la pression intracrânienne, qu'il convient de traiter dans un premier temps,

- dysurie et rétention urinaire, principalement en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale.
- De rares hypotensions ou bradycardies graves ont été décrites.
- Syndrome de sevrage qui sera évité par une diminution progressive des doses.

Tout comme la morphine, l'oxycodone peut donner lieu à une utilisation détournée (mésusage) et à un usage abusif par des personnes présentant un risque latent ou manifeste de troubles addictifs. Une accoutumance et une dépendance physique et psychique peuvent apparaître après l'administration d'oxycodone.

c) **Hydromorphone, fentanyl et buprénorphine**

Parmi les autres antalgiques opiacés forts, nous pouvons distinguer l'hydromorphone et le fentanyl, qui sont des agonistes morphiniques, de la buprénorphine, qui est un analgésique agoniste-antagoniste.

L'hydromorphone, commercialisé en France sous le nom de Sophidone®, est indiqué dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuses en cas de résistance aux autres opioïdes forts. La posologie dépend de la sévérité de la douleur et des besoins antérieurs en morphine du patient. Une dose de 4 mg d'hydromorphone présente une activité antalgique approximativement équivalente à 30 mg de sulfate de morphine administrés par voie orale.⁴⁷

Le fentanyl est commercialisé en France sous plusieurs formes pharmaceutiques : Durogesic® est un patch à libération prolongée, Actiq® est un applicateur buccal à libération immédiate, l'Abstral® un comprimé sublingual à libération immédiate.

Les formes à libération prolongée sont indiquées dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être soulagées que par des analgésiques opioïdes.⁴⁸

Le rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique égal à 100 pour 1.

Les formes à libération immédiate sont indiquées dans le traitement des accès douloureux paroxystiques (exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond) chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.⁴⁹

⁴⁷ ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Sophidone®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

⁴⁸ ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Durogesic® <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

⁴⁹ ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit – Actiq® <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

Les effets secondaires de ces deux opioïdes forts sont similaires à ceux de la morphine et l'oxycodone, à savoir somnolence, confusion, nausées et vomissements, constipation, dépression respiratoire, rétention urinaire.

Tous comme la morphine et l'oxycodone, l'hydromorphone et le fentanyl peuvent donner lieu à une utilisation détournée (mésusage): dépendance physique et psychique peuvent alors s'observer, ainsi qu'une tolérance (accoutumance) se développant à la suite d'administrations répétées.

La buprénorphine est quant à elle agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ . Administré après un agoniste pur, cet agoniste-antagoniste peut le déplacer de son site récepteur et y exercer une moindre activité intrinsèque, ce qui se traduit par une levée de l'analgésie. L'association avec d'autres antalgiques morphiniques est donc déconseillée, car elle peut provoquer l'apparition d'un syndrome de sevrage.⁵⁰

Cet antalgique, commercialisé sous le nom Temgesic®, comprimé sublingual, est indiqué dans le traitement des douleurs modérées à intenses.

Les effets secondaires fréquemment reportés sont les suivants : insomnie, céphalées, vertiges, constipation, nausées, vomissements et asthénie.

La possibilité de dépendance psychique et physique au cours des traitements prolongés est possible avec la buprénorphine comme avec les autres dérivés morphiniques. Cependant, elle est inférieure à celle des morphiniques classiques.

2. Pharmacodépendance liée aux opiacés

2.1 Définitions⁵¹

La tolérance est un état d'adaptation dans lequel l'exposition à une substance induit des changements qui mènent à une diminution d'un ou de plusieurs effets de cette substance avec le temps.

Il est important de distinguer la tolérance à l'effet analgésique de la tolérance aux effets secondaires tels que les nausées, la somnolence.

La dépendance physique est un état d'adaptation qui se manifeste par un syndrome de sevrage si l'on cesse brusquement la prise de la substance, si l'on réduit les doses rapidement, si les taux sériques baissent rapidement ou si l'on administre un antagoniste.

Ce syndrome de sevrage va se caractériser par : bâillements, anxiété, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, diarrhées, myalgies, arthralgies.

⁵⁰ ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit – Temgesic®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

⁵¹ American Academy of Pain Medicine, American Pain Society, American Society of Addiction Medicine; Consensus document

Tout comme la tolérance, la dépendance physique est une réponse normale et prévisible dans le cadre d'un traitement prolongé par antalgiques opiacés. Cette dépendance physique (caractérisée par le syndrome de sevrage) n'indique pas que le patient souffre d'addiction.

La dépendance psychologique, ou addiction, suite à une exposition thérapeutique aux opiacés, est un désordre neurobiologique chronique dont l'apparition et les manifestations semblent être influencés par des facteurs génétiques, psychosociaux et environnementaux.

La définition de la dépendance faisant référence au niveau international est donnée par l'American Psychiatric Association (APA) dans le « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders » (DSM), édition 5.

Elle se caractérise par l'un ou par plusieurs des 11 comportements suivants :

- Tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes:
 - Besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
 - Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance ;
- Manifestations de cette tolérance :
 - Syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;
 - La même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage ;
- Substance souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que la personne avait envisagé ;
- Désir persistant ou efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance ;
- Temps considérable passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets ;
- D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance ;
- Poursuite de l'utilisation de la substance malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance ;
- Le « craving », ou désir irrésistible de consommer de la substance ;
- Des difficultés à remplir ses obligations professionnelles, scolaires ou familiales à cause de la consommation répétée de substance ;
- La poursuite de la consommation malgré des problèmes relationnels ou sociaux persistants susceptibles d'avoir été causés ou exacerbés par la substance ;
- La consommation répétée dans des situations potentiellement dangereuses ;

Le nombre de critères retrouvés chez le patient va permettre de définir le niveau de dépendance : présence de 2 à 3 symptômes : dépendance légère, présence de

4 à 5 symptômes : dépendance moyenne, présence de 6 symptômes ou plus : dépendance sévère.

Parmi les produits pouvant mener à cet état de dépendance, on compte les substances illicites, telles que l'héroïne (opiacé synthétisé à partir de la morphine), cocaïne et cannabis, le tabac, l'alcool et les médicaments opiacés.

2.2 Mécanismes neurobiologiques impliqués dans la pharmacodépendance

Les recherches ont montré que toutes les substances addictives agissent directement ou indirectement sur les mêmes réseaux de neurones du système nerveux central, le système mésocorticolimbique, et conduisent à une augmentation extracellulaire de dopamine. Le système mésocorticolimbique est composé de neurones dopaminergiques situés dans l'aire tegmentale ventrale (région du tronc cérébral) et de leurs projections dans le noyau accumbens et le cortex pré-frontal.⁵²

Les substances opioïdes vont activer la voie dopaminergique de manière indirecte. L'activation des récepteurs opioïdes présents sur les interneurons GABAergiques de l'aire tegmentale ventrale permet de diminuer la libération de neurotransmetteur GABA. Cette diminution a pour conséquence de diminuer l'inhibition du neurone dopaminergique, ce qui conduit à une augmentation de la dopamine dans le noyau accumbens.

La dopamine semble être une molécule centrale dans la mise en place des processus de dépendance, mais d'autres neurotransmetteurs et neuromodulateurs sont également impliqués, les principaux étant le GABA, le glutamate, la noradrénaline et les peptides opioïdes.

2.3 Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO)

Les traitements de substitution aux opiacés visent, en prévenant la symptomatologie psychique et physique du manque, à stabiliser la consommation d'opiacés, ou pour le moins, à la diminuer et insérer le patient dans une logique de soins. Ce traitement consiste donc à remplacer la consommation d'opiacés (principalement héroïne, morphine) par la prise de médicaments opiacés et par une voie qui évite les effets de pics (voie orale ou sublinguale).⁵³

Les objectifs de la prise en charge par les TSO sont :

- Réduction de la dépendance et de l'appétence pour les opiacés naturels,

⁵² Gupta S, Kulhara P. Cellular and molecular mechanism of drug dependence: An overview and update. Indian J Psychiatry; 49(2): 85–90

⁵³ Vidal. Dépendance aux opiacés (traitement de substitution).

http://www.vidal.fr/recommandations/1696/dependance_aux_opiaces_traitement_de_substitution/a_savoir, consulté le 20 Octobre 2015

- Limitation des dommages liés à la substance consommée (psychiques, somatiques) et des risques associés (overdose, contamination virale, conduites asociales, etc.),
- Obtention d'un sevrage du substitut de l'opiacé et maintien de l'abstinence.

a) **Méthadone**

La méthadone est un agoniste des récepteurs opiacés qui agit principalement sur les récepteurs μ . Il est important de préciser que comme les autres opiacés, la méthadone possède des propriétés analgésiques et peut entraîner également un syndrome de dépendance pharmacologique.

La méthadone est commercialisée en France sous forme de sirop depuis 1995 et sous forme de gélules depuis 2007, dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.⁵⁴

La forme gélule est indiquée en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.

Les principaux effets secondaires de la méthadone chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés sont: euphorie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, sédation, hypersudation, dysurie, œdèmes.

De plus, un arrêt brutal de traitement expose à l'apparition d'un syndrome de sevrage.⁵⁵

b) **Buprénorphine à haute dose**

La buprénorphine haut dosage (BHD), définie comme la buprénorphine administrée par voie orale à des doses unitaires supérieures à 0.2 mg par prise, a été mise sur le marché français en 1996, quelques mois après la méthadone, dans le traitement de substitution de la dépendance aux opiacés.

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ ; cette propriété agoniste explique l'effet thérapeutique de substitution aux opiacés : lors du traitement, la buprénorphine, en se fixant sur les récepteurs μ , diminue rapidement les signes de sevrage puis prévient la rechute de toxicomanie en réduisant le craving.

Les spécialités contenant de la buprénorphine se présentent sous forme de comprimés sublinguaux. Le médicament de référence en France est le Subutex®. L'indication de la BHD est le traitement substitutif des dépendances avérées aux opiacés, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

⁵⁴ ANSM. Répertoire des médicaments. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

⁵⁵ ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit – Méthadone®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

Dans les conditions normales d'utilisation, les effets indésirables le plus souvent retrouvés sont liés à l'action opioïde de la BHD : céphalées, vertiges, hypotension orthostatique, insomnie, somnolence, constipation, nausées et vomissements.⁵⁶

c) **Morphine**

Nous avons vu plus précédemment que l'utilisation de morphine est indiquée dans les douleurs intenses, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse.

Bien que ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication en France, les présentations de morphine à libération prolongée sont parfois utilisées comme traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, en s'appuyant sur une note d'information de la Direction Générale de la Santé de 1996 (« Circulaire Girard »). Cette note indiquait que l'utilisation de sulfate de morphine comme TSO était tolérée jusqu'en juin 1996 pour assurer un relais par la méthadone ou la buprénorphine, alors récemment autorisés.

Actuellement, il n'existe pas de données permettant de quantifier précisément le nombre de patients traités par sulfate de morphine en tant que TSO. En Europe, la morphine à libération prolongée par voie orale est autorisée en tant que TSO en Autriche, et est utilisée dans cette indication en Bulgarie, en Slovénie et en Suisse.

3. Règles de prescription et de délivrance des médicaments opiacés

Ces médicaments opioïdes, de par leurs effets secondaires et le risque associé de pharmacodépendance que nous venons de voir, appartiennent à la catégorie des stupéfiants. Au niveau international, les stupéfiants et les psychotropes figurent sur des listes annexées à des conventions des Nations unies dont la France est signataire (Convention de 1961, Convention de 1971, Convention de 1988).⁵⁷

En France, la réglementation actuelle reprend cette classification et liste les substances nécessitant une surveillance particulière. Le classement d'une substance repose sur une évaluation du potentiel d'abus et de dépendance et des risques pour la santé publique, au regard de son éventuel intérêt thérapeutique.

Ainsi, leur prescription et leur délivrance font l'objet de règles particulières, dans le but de sécuriser la prescription et de limiter les potentiels surdosages, abus ou trafics.

⁵⁶ AFSSAPS – Mise au point. Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage – Octobre 2011

⁵⁷ Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives. drogues.gouv.fr, consulté le 20 octobre 2015.

3.1 En France⁵⁸

La prescription de ces spécialités doit être effectuée sur une ordonnance sécurisée (art. R. 5132-5 du Code de la santé publique) et indiquer en toutes lettres (art. R. 5132-29 du Code de la santé publique) :

- le nombre d'unités thérapeutiques par prise,
- le nombre de prises,
- le dosage des spécialités.

La durée de prescription des médicaments classés comme stupéfiants ne peut jamais excéder 28 jours. Elle peut être réduite à 7 ou à 14 jours pour certains médicaments (art. R. 5132-30 du Code de la Santé Publique).

Pour certains médicaments, la délivrance doit être fractionnée (cas de la buprénorphine et de la méthadone). Dans ce cas, le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance la durée de traitement correspondant à chaque fraction.

Toutefois, il peut exclure ce fractionnement pour des raisons particulières tenant à la situation du patient. Il doit alors porter sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois ».

Une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance sauf si le prescripteur en décide autrement par une mention expresse portée sur l'ordonnance (art. R.5132-33, 2^e alinéa du Code de la Santé Publique).

Une copie de toute ordonnance comportant la prescription d'un ou plusieurs médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants est conservée pendant trois ans par le pharmacien.

De plus, toute entrée et sortie de substances et de médicaments classés comme stupéfiants sont inscrites par le pharmacien sur un registre papier classique (ordonnancier) ou enregistrées par un système informatique.

La prise en charge par l'assurance maladie de certaines spécialités susceptibles de faire l'objet d'un détournement ou de mésusage est subordonnée à l'inscription par le prescripteur du nom du pharmacien chargé de la délivrance.

Elle peut être également subordonnée à l'établissement d'un protocole de soins ; ce protocole est toujours obligatoire pour la prescription de méthadone sous forme de gélules.

De plus, la prescription initiale de méthadone est réservée aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.

⁵⁸ Vidal. Spécialités contenant des stupéfiants ou soumises à la réglementation des stupéfiants : conditions de prescription et de délivrance. <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id11095.htm#medicaments>, consulté le 20 octobre 2015

3.2 En Europe⁵⁹

Un rapport de l'EAPC (Association Européenne des Soins Palliatifs) émis en 2009 a étudié l'accessibilité aux antalgiques opioïdes dans les différents pays du continent européen.

Les conclusions ont montré que dans certains pays, les réglementations étaient plutôt destinées à empêcher les détournements des médicaments opioïdes, au détriment de l'accès des malades à ces médicaments.

Par exemple, beaucoup de pays d'Europe de l'Est requièrent que le patient possède un permis, ou qu'il soit enregistré sur une liste de malades éligibles aux médicaments opioïdes.

En Grèce et dans certains pays d'Europe de l'Est, la prescription de médicaments opioïdes est réservée à des médecins spécialistes ou possédant une autorisation.

Dans la plupart des pays, comme en France, des ordonnances sécurisées doivent être utilisées.

Parmi les pays d'Europe de l'Ouest, la Turquie et la Grèce imposent une durée de prescription de moins de 21 jours. Certains pays d'Europe de l'Est (Moldavie, Russie, Lituanie, Biélorussie, Albanie, Géorgie) réduisent la durée de prescription à une semaine, et l'Ukraine n'autorise pas la délivrance d'opioïdes pour plus d'un jour de traitement.

3.3 Aux Etats-Unis⁶⁰

Aux Etats Unis, la prescription et dispensation des antalgiques opioïdes est encadrée par le « Controlled Substance Act » (CSA), une loi fédérale qui régule l'importation, la fabrication, la possession, l'usage et la distribution de certaines substances. Ces substances sont réparties en 5 classes.

Morphine, fentanyl, méthadone, oxycodone et hydromorphone appartiennent au groupe des substances contrôlées de niveau II.

La buprénorphine appartient au groupe des substances contrôlées de niveau III.

Le paragraphe 829-b) du CSA précise qu'aucune substance contrôlée de niveau III ne peut être délivrée sans prescription orale ou écrite, à moins qu'elle soit délivrée au patient par le prescripteur lui-même. La prescription doit être délivrée ou renouvelée dans les 6 mois, et ne peut pas être renouvelée plus de 5 fois.

Aucune prescription pour une substance contrôlée de niveau II ne pourra être renouvelée.

En plus de ce « Controlled Substance Act » les différents états imposent des réglementations plus strictes en matière de substances contrôlées.

⁵⁹ Cherny NI, Baselga J, De Conno F, Radbruch L. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative. *Annals of Oncology*. 2010; 21: 615–626

⁶⁰ FDA. Drug abuse prevention and control – Control and enforcement. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/ucm148726.htm>, consulté le 20 octobre 2015

Ces réglementations locales étant très différentes d'un état à l'autre, il est donc difficile d'établir des règles générales de prescription et de dispensation des substances contrôlées aux Etats Unis.

A titre d'exemple, la Floride impose que chaque prescription écrite pour une substance contrôlée indique les quantités à délivrer en chiffres et en toutes lettres, ainsi que la date.

Une prescription pour une substance contrôlée de niveau II ne sera valable que 60 jours dans le Kentucky, 30 jours dans le Massachussetts et 90 jours dans le Michigan.

Le New Hampshire restreint la délivrance à 34 jours de traitement ou 100 unités (selon ce qui est le plus faible) ; et les praticiens du Nevada ne peuvent pas prescrire de substances contrôlées à leur famille.⁶¹

⁶¹ Medscape. State-by-State Opioid Prescribing Policies, consulté le 20 octobre 2015

PARTIE II. LE DETOURNEMENT DES MEDICAMENTS OPIACES – EPIDEMIOLOGIE ET PRATIQUES

Les médicaments opiacés, de par leur mécanisme d'action, présentent donc un risque élevé d'être détournés de leur indication et d'être utilisés à des fins récréatives. On constate que le détournement de ces médicaments opiacés gagne en croissance, tant en Europe qu'aux Etats-Unis où l'on parle même de « problème de santé publique ».

Dans cette deuxième partie, nous allons tout d'abord étudier les systèmes de vigilance mis en place en France, en Europe et aux Etats-Unis afin d'évaluer et de quantifier le détournement de ces médicaments.

Puis nous ferons un état des lieux du détournement de ces médicaments en Europe et en Amérique du Nord, à savoir quels sont les médicaments les plus détournés, comment sont-ils utilisés et comment se les procurer en dehors d'un contexte de soin.

1. Epidémiologie

1.1 Les systèmes de vigilance

1.1.1 En France

En France, l'évaluation de la pharmacodépendance (ou addictovigilance) est assurée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

L'addictovigilance est définie comme « la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac »⁶².

Cette surveillance repose sur un réseau national de centres chargés de recueillir et d'évaluer ces cas.

Il est important de préciser que la déclaration des cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit est obligatoire (articles R. 5132-113 et 114 du Code de la Santé Publique).

L'addictovigilance se traduit principalement par :

- «l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés

⁶² ANSM. Pharmacodépendance (Addictovigilance). [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0), consulté le 20 octobre 2015

- La surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs
- Le classement des produits psychoactifs sur la liste des stupéfiants et des psychotropes
- La diffusion d'alertes »⁶³

La création d'un système d'évaluation de la pharmacodépendance répond à des exigences internationales en matière de lutte contre la toxicomanie.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies (ONU) appellent en effet les états à participer à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives.

Ils doivent mettre en place des mesures de prévention, de formation et d'information des professionnels de la santé et du grand public (articles 38 et 38 bis de la Convention Unique des Stupéfiants de 1961)⁶⁴.

Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990, et repose sur le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

Le réseau comprend 13 CEIP : Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Paris, Marseille, Montpellier, Nancy, Poitiers, Bordeaux, Lyon, Nantes et Toulouse.

Les CEIP sont des centres spécialisés en pharmacologie clinique ou expérimentale, en toxicologie analytique ou en épidémiologie. Ces centres sont implantés dans les principales villes de France au sein de centres hospitalo-universitaires. Leurs experts réalisent notamment les analyses toxicologiques dans le cadre d'une recherche des causes de la mort à la demande des autorités judiciaires.

Le réseau des CEIP est complémentaire à celui de la pharmacovigilance qui ne s'applique qu'aux médicaments et qui est un système de veille des effets indésirables attendus ou inattendus d'un traitement médicamenteux dans ses conditions normales d'utilisation et dans le cadre des mésusages (utilisation d'un médicament dans un but thérapeutique mais non conforme aux recommandations).

On peut identifier trois grandes missions des CEIP, définies par le Code de la Santé Publique (article R.5132-112) :

- « recueillir et évaluer les cas de pharmacodépendance et d'abus des substances psychoactives,
- développer l'information sur les risques de pharmacodépendance et d'abus,
- réaliser des travaux de recherches sur les risques de pharmacodépendance et d'abus »⁶⁵

⁶³ ANSM. Pharmacodépendance (Addictovigilance). [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0), consulté le 20 octobre 2015

⁶⁴ ONU. Convention unique sur les stupéfiants de 1961. http://www.unodc.org/pdf/convention_1961_fr.pdf, consulté le 20 octobre 2015

Les données recueillies par le réseau des CEIP proviennent d'enquêtes annuelles ou ponctuelles, de notifications spontanées, ou d'études expérimentales chez l'animal.

Parmi les enquêtes annuelles, nous pouvons citer⁶⁶ :

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances

L'enquête DRAMES est une enquête française menée par l'ANSM qui a pour objectif de recueillir des cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances impliquées (médicament ou drogues illicites), d'en évaluer la dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de décès.

Mise en place en 2002, il s'agit d'un recueil annuel prospectif des cas de décès survenant chez les toxicomanes. Ces cas sont notifiés par des toxicologues analystes volontaires et experts auprès des tribunaux, ainsi que par les 13 CEIP, tous répartis sur le territoire français.

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

OPPIDUM est une étude pharmaco-épidémiologique nationale, coordonnée par le réseau des CEIP, responsable du recrutement des structures prenant en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés. Elle se déroule depuis 1990 en région PACA et depuis 1995 au niveau national. Elle a lieu chaque année, durant le mois d'octobre. Pour chaque patient répondant aux critères cités précédemment, une fiche anonyme est remplie avec ses caractéristiques socio-démographiques et addictives et une description des modalités de consommation des produits psychoactifs pris la semaine précédant l'enquête.

Les objectifs de cette étude sont :

- dégager des tendances sur les caractéristiques socio-économiques des sujets et les modalités de consommation
- décrire les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés
- contribuer à l'évaluation de l'abus et de la dépendance des produits et mettre en évidence des signaux

⁶⁵ ANSM. Pharmacodépendance (Addictovigilance). [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0), consulté le 20 octobre 2015

⁶⁶ ANSM. Pharmacodépendance (Addictovigilance) – Outils de surveillance et d'évaluation – Résultats d'enquêtes. [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/3), consulté le 20 octobre 2015

-décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques comme celles des sujets recrutés en milieu carcéral ou dans les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues (CAARUD).

OPEMA : Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire

Cette enquête pharmaco-épidémiologique nationale transverse est conduite auprès d'un réseau de médecins généralistes recruté et animé par les CEIP.

Son objectif principal est de recueillir des informations anonymes sur :

- les caractéristiques socio-démographiques des patients usagers de produits illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire,
 - leurs consommations de substances illicites et de médicaments psychotropes,
 - leurs pathologies somatiques associées.
- Cette enquête complète les dispositifs déjà existants, en particulier OPPIDUM.

Sur la base de ces enquêtes et autres données, les CEIP rédigent des rapports d'évaluation à destination de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM (CNSP).

L'ANSM transmet à l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies) des rapports d'évaluation réalisés par les CEIP. Elle transmet également à l'EMA (Agence Européenne du médicament), les cas d'abus concernant les spécialités pharmaceutiques. Elle peut également évaluer le potentiel d'abus et de dépendance de certaines spécialités dans le cadre d'une procédure d'enregistrement européenne.

1.1.2 En Europe⁶⁷

L'Europe a également mis en place un système d'échange d'informations et d'évaluation des risques : l'observatoire européen des drogues et des toxicomanies (ou European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA) a été fondé en 1993 et se situe à Lisbonne. C'est une des agences décentralisées de l'Union Européenne.

L'EMCDDA a pour vocation de fournir à l'UE et aux États Membres une vue d'ensemble factuelle du phénomène de la drogue en Europe ainsi qu'une base de données sur l'usage des drogues, qu'elles soient illicites ou médicamenteuses.

Il permet aussi de déclencher des alertes sur les risques liés à ces substances. Elles sont diffusées à l'ensemble des États membres via le réseau REITOX (Réseau Européen d'Information sur la Toxicomanie). Ce réseau est constitué de 27 centres d'informations situés dans les différents États Membres.

⁶⁷ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. <http://www.emcdda.europa.eu>, consulté le 20 octobre 2015

Son activité est étendue à l'observation des tendances émergentes en matière d'usage de drogues de façon à identifier les évolutions de la consommation des produits et les nouvelles pratiques. L'objectif est de pouvoir restituer rapidement ces informations aux pouvoirs publics afin qu'ils mettent en œuvre les mesures nécessaires de prévention dans les meilleurs délais.

Par ailleurs, il faut noter qu'il y a une coopération entre l'OEDT et l'Agence Européenne des Médicaments pour recueillir et exploiter les informations au niveau européen.

1.1.3 Aux Etats-Unis

La FDA (Food and Drug Administration) a depuis longtemps reconnu l'importance des systèmes de surveillance post-marketing, et a à sa disposition plusieurs systèmes qui permettent de rassembler des informations sur l'utilisation, les effets secondaires, le mésusage ou l'abus des médicaments.

Le ministère de la santé américain (US Department of Health and Human Services) est responsable de ces systèmes de surveillance, parmi lesquels nous pouvons citer⁶⁸ :

- NSDUH - National Survey on Drug Use and Health: système qui traque l'usage non thérapeutique des médicaments sous prescriptions, ainsi que l'usage des drogues illicites
- DAWN - Drug Abuse Warning Network: système qui surveille les visites dans les services d'urgences liées à un abus ou mésusage de médicaments ou drogues illicites
- TEDS – Treatment Episode Data Set : système qui fournit des informations sur les personnes entrant en traitement pour une addiction

En plus de ces systèmes de surveillance, l'agence publique SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Service Administration) a été créée en 1992, dans le but de réduire les conséquences des addictions et des maladies mentales au sein de la population américaine. Cette agence est divisée en quatre centres, qui ont des missions variées, telles que la prévention de l'abus de drogues, l'amélioration de l'accès aux traitements de l'addiction.⁶⁹

Nous pouvons également citer le programme NAVIPPRO (National Addictions Vigilance Intervention and Prevention Programme) qui suit en temps réel les habitudes d'usage des médicaments sous prescription, et qui évalue également

⁶⁸ U.S Department of Health and Human Service. <http://www.hhs.gov> , consulté le 20 octobre 2015

⁶⁹ Substance Abuse and Mental Health Services Administration. <http://www.samhsa.gov>, consulté le 20 octobre 2015

l'impact des nouveaux produits et des nouvelles formulations sur ces habitudes de consommation.

Néanmoins, des limites à ces systèmes de surveillance ont été pointées du doigt par un groupe de travail de la FDA en 1999 (Rapport « Henney », 1999).

Ce groupe de travail a en effet conclu que les systèmes de surveillance alors en place n'arrivaient pas à identifier la plupart des effets secondaires avant qu'ils ne deviennent un problème de santé publique. L'une des principales recommandations de ce rapport était que la FDA travaille conjointement avec l'industrie pharmaceutique afin de développer des stratégies de gestion du risque proactives, qui permettraient de protéger la population en identifiant les problèmes « en temps réel ».

C'est dans ce contexte que le programme RADARS (Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Substances) a vu le jour, grâce au travail de la FDA et du laboratoire Purdue Pharma, le laboratoire commercialisant l'Oxycontin® (Oxycodone hydrochloride), largement détourné dès le début des années 2000⁷⁰.

RADARS®: Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance⁷¹

L'objectif principal du programme RADARS est de développer des méthodes proactives et sensibles, afin d'évaluer l'abus et le détournement de médicaments opiacés de classe II et III.

Le système RADARS est composé d'une mosaïque de programmes qui ciblent différentes populations à travers les Etats-Unis. Ils permettent de prendre en compte la situation géographique des cas rapportés et donnent des informations sur les médicaments nouvellement approuvés ou ceux déjà sur le marché.

Parmi ces programmes, nous pouvons citer⁷² :

- Le « Poison Center Program » qui se base sur les cas des centres anti-poisons impliquant un abus intentionnel,
- le « Opioid Treatment Program » qui est une enquête auprès des patients débutant un traitement de sevrage,
- le « College Survey Program » qui est une enquête sur internet auprès des étudiants, qui reportent leur usage non médical de médicaments opiacés au cours des 30 derniers jours.

Les données collectées par ces différents systèmes contribuent à comprendre les tendances actuelles en matière d'abus et à développer des outils pour combattre ces usages non thérapeutiques de médicaments opiacés. Les données aident

⁷⁰ Cicero TJ, Inciardi JA, Muñoz A. Trends in abuse of Oxycontin® and other opioid analgesics in the United States: 2002-2004. J Pain. 2005; 6(10):662-72

⁷¹ Cicero TJ, Dart RC, Inciardi JA, Woody GE, Schnoll S, Muñoz A. The development of a comprehensive risk-management program for prescription opioid analgesics: researched abuse, diversion and addiction-related surveillance (RADARS). Pain Med. 2007 ; 8(2):157-70

⁷² RADARS system (Surveillance of prescription drug abuse, misuse and diversion). www.radars.org, consulté le 20 octobre 2015

également les compagnies pharmaceutiques à répondre à leurs obligations réglementaires telles que l'établissement d'un plan de gestion de risques (Risk Evaluation and Mitigation Strategies- REMS).

1.2 Etat des lieux du détournement selon les différentes zones géographiques

Ces systèmes de surveillance mis en place en Europe et aux Etats-Unis nous permettent d'obtenir des informations sur le détournement réel des médicaments opiacés dans la population. Nous allons donc maintenant faire un état des lieux sur le détournement dans deux zones géographiques, l'Europe et l'Amérique du Nord.

1.2.1 En Europe

Dans un premier temps, nous évaluerons la place des médicaments opiacés dans les situations de toxicomanie. Nous verrons que l'abus de ces médicaments prend le pas sur la consommation de drogues illicites.

Ensuite, nous étudierons spécifiquement le détournement des médicaments de substitution aux opiacés.

1.2.1.1 L'abus de médicaments prend le pas sur la consommation de drogues illicites

Dans son rapport annuel 2014, l'EMCDDA remarque que si la part de l'héroïne dans le problème de la drogue en Europe est moindre qu'auparavant, les stimulants, les drogues de synthèse, le cannabis et les produits pharmaceutiques gagnent en importance.

En effet, tandis que les décès liés à l'héroïne sont en recul, les décès liés aux opiacés de synthèse progressent et dépassent désormais le nombre de décès liés à l'héroïne dans certains pays. Les taux de décès par surdose exceptionnellement élevés enregistrés en Estonie, par exemple, sont associés à l'usage du fentanyl. En 2013, l'EMCDDA a reçu de nombreuses notifications concernant l'apparition de fentanyl, possédant ou non une autorisation de mise sur le marché (AMM), sur le marché européen de la drogue.

L'EMCDDA dénombre 1,3 millions d'usagers problématiques d'opiacés en 2013, et estime que 3,5% des décès chez les européens âgés de 15 à 39 ans sont dus à une surdose en opiacés⁷³.

En 2012, dans la plupart des pays européens (17 pays), plus de 10% des patients consommateurs d'opiacés entrant en traitement spécialisé pour la première fois faisaient un usage détourné d'opiacés autre que l'héroïne. Il s'agissait notamment de méthadone, de buprénorphine haut dosage et de fentanyl.

Dans certains pays, la consommation de ces substances constitue maintenant la forme la plus courante d'usage d'opiacés : en Estonie, la majorité des patients entrant en traitement pour une dépendance aux opiacés consommaient du fentanyl

⁷³ Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Rapport européen sur les drogues 2014. http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_FR_TDAT14001FRN.pdf, consulté le 20 octobre 2015

illicite (c'est-à-dire n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché), tandis qu'en Finlande la plupart des patients consommateurs d'opiacés sont des consommateurs de buprénorphine haut dosage.

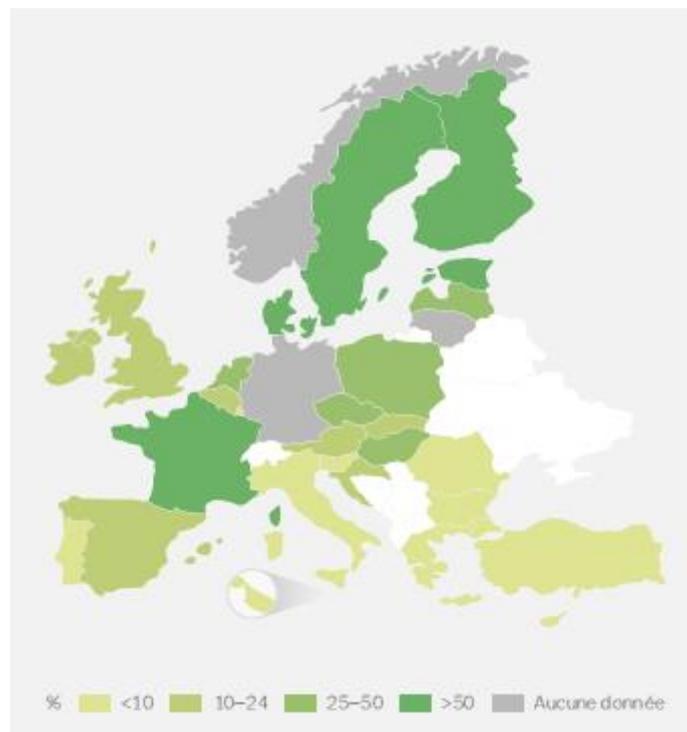


Figure 9 : pourcentage de patients entrant en traitement pour la première fois pour une dépendance à un opiacé autre que l'héroïne⁷⁴

L'enquête française DRAMES étudie les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives. Son enquête de 2011 recense que sur les 280 décès dénombrés et directement attribués aux produits, plus de la moitié impliquait des médicaments de substitution aux opiacés, en augmentation par rapport aux années précédentes. La méthadone était retrouvée dans 121 cas, et la buprénorphine haut dosage était impliquée dans 40 décès.

La raison avancée pour expliquer cette augmentation des décès liés aux médicaments de substitution est la plus grande exposition des anciens héroïnomanes à ces deux médicaments.

Parmi ces 280 décès, des médicaments opiacés contre la douleur ont été mis en cause dans 43 cas. Il s'agissait de la morphine dans 23 cas, du tramadol dans 8 cas, de la codéine dans 6 cas, du fentanyl et de l'oxycodone dans 2 cas chacun. Cette enquête DRAMES souligne également le fait que le nombre de décès associés aux stupéfiants illicites (héroïne notamment) était en nette diminution en 2011, et confirme ainsi les conclusions de l'EMCDDA.

⁷⁴ Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Rapport européen sur les drogues 2014. http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_FR_TDAT14001FRN.pdf, consulté le 20 octobre 2015

La proportion de consommateurs d'héroïne parmi les sujets participant à l'enquête OPPIDUM est d'ailleurs en baisse depuis 2007 pour atteindre la valeur de 10% en 2012 (vs 20% en 2007).

Il faut noter que les études sur le mésusage des médicaments opiacés sont plutôt rares en Europe et ne distinguent pas toujours la consommation faite d'opiacés dans un contexte médical (mésusage) ou dans un contexte d'abus (toxicomanie). L'EMA ne surveille pas encore de manière active le mésusage des médicaments opioïdes sous prescription et l'EMCDDA analyse surtout la consommation des drogues illicites.

Données sur le Fentanyl

Une enquête française réalisée à partir de données de la sécurité sociale montre que les taux de mésusage de la spécialité Actiq® (fentanyl, forme buccale) ont fluctué entre 13,2% et 18,2% entre 2007 et 2009. Cette enquête a également mis en évidence qu' Actiq® était prescrit en dehors des indications dans 30% des cas.⁷⁵

Données sur le Sulfate de Morphine

Bien que ne disposant pas d'AMM dans le traitement de la dépendance aux opiacés, les sulfates de morphine (ActiSkenan® ; Skenan®LP, Moscontin®) sont parfois prescrits dans cette indication, que ce soit dans le cadre de la « circulaire Girard » du 27 juin 1996 ou en dehors de ce cadre⁷⁶.

Le détournement de sulfate de morphine paraissait relativement maîtrisé, localisé géographiquement et fluctuant au cours du temps dans les années 2000. Cependant, depuis les années 2010, on observe un accroissement de la demande. Deux phénomènes expliqueraient cette augmentation : d'une part une pénurie d'héroïne en Europe depuis 2011, et d'autre part la recherche d'un autre type de substitution par les personnes non satisfaites de la méthadone et de la buprénorphine. Le sulfate de morphine est en effet à la fois considéré comme « injectable » (contrairement à la méthadone) et à l'origine d'un « flash » (effet rapide), deux éléments auxquels beaucoup d'usagers de drogues illicites en traitement ne peuvent renoncer.

L'usage de sulfate de morphine au cours du mois précédent concernait 17 % des usagers des CAARUD en 2012 (15 % en 2008, comme en 2010)⁷⁷.

⁷⁵ Gibaja, V, Seyer, D, Lambert, H, Kahn, J. Prescription and misuse of fentanyl: results from a survey from the Medical Department of North East Social Security (France), over years 2007–2009. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011; 25(75)

⁷⁶ Observatoire français des drogues et des toxicomanies. L'usage de sulfate de morphine par les usagers de drogues en France – Tendances récentes 2012-2013. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxatu7.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

⁷⁷ ANSM. Enquête OPPIDUM 2012. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/45436a0d0205379043b0e3de2be48648.pdf, consulté le 20 octobre 2015

1.2.1.2 Cas des Traitements de Substitution aux Opiacés

Très souvent, il s'avère que le mésusage des traitements de substitution commence bien avant que les patients ne rentrent dans un programme de sevrage.

Une étude française menée par Cazorla et al⁷⁸. a montré que sur 84 000 patients sous traitement de substitution en 2001, 37% d'entre eux avaient consommé de la buprénorphine pour la première fois en dehors d'un cadre médical.

De la même manière, une étude conduite en Irlande en 2008 sur des patients traités par TSO montre que 73% d'entre eux utilisaient déjà de la méthadone avant de commencer le traitement, et 55% d'entre eux reconnaissaient abuser de méthadone pendant le traitement. Les raisons invoquées pour justifier ce mauvais usage de méthadone étaient d'abord la gestion du syndrome de sevrage aux opioïdes, puis la recherche de l'effet hédonique⁷⁹.

Une étude allemande menée sur des sujets admis en cure de désintoxication confirme cette tendance : 53.5% d'entre eux abusaient de médicaments opioïdes, principalement la méthadone⁸⁰.

En Italie, une enquête plus récente menée chez des patients héroïne-dépendants sous TSO montre que 23.1% d'entre eux s'administrent en plus de la buprénorphine par voie intraveineuse (pour rappel, la buprénorphine est disponible uniquement sous forme de comprimés pour voie sublinguale). Environ la moitié d'entre eux (53%) déclarait s'injecter la buprénorphine dans le but de traiter leur dépendance à l'héroïne ou pour gérer leur syndrome de sevrage. Seuls 12.7% des patients le faisaient pour la sensation de plaisir ou d'euphorie.⁸¹

En Suède, une enquête menée par le Syringe Exchange Program⁸² révèle que 43% des héroïnomanes consommaient également de la buprénorphine par voie intraveineuse, et 29% par voie intra-nasale.

Une autre enquête menée dans les pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède) de 1991 à 2007 montre que les décès dus à une overdose de méthadone ont augmenté dans chacun de ces pays. De la même manière, le nombre d'intoxications par buprénorphine en Suède, Norvège et Finlande a également augmenté. Alors que la buprénorphine est le médicament opioïde le

⁷⁸ Cazorla C, Grenier de Cardenal D, Schuhmacher H, Thomas L, Wack A, May T *et al*. Infectious complications and misuse of high-dose buprenorphine. *Presse Med*. 2005; 34(10):719-24

⁷⁹ Roche A, McCabe S, Smyth BP. Illicit methadone use and abuse in young people accessing treatment for opiate dependence. *Eur Addict Res*. 2008;14(4):219-25

⁸⁰ Scherbaum N, Kluwig J, Meiering C, Gastpar M. Use of illegally acquired medical opioids by opiate-dependent patients in detoxification treatment. *Eur Addict Res*. 2005 ; 11(4):193-196

⁸¹ Moratti E, Kashanpour H, Lombardelli T, Maisto M. Intravenous misuse of buprenorphine: characteristics and extent among patients undergoing drug maintenance therapy. *Clin Drug Investig*. 2010; 30 Suppl 1:3-11

⁸² Hakansson A, Medvedeo A, Andersson M, Berglund M. Buprenorphine misuse among heroin and amphetamine users in Malmo, Sweden: purpose of misuse and route of administration. *Eur Addict Res*. 2007; 13(4):207-15

plus détourné et la cause principale de décès parmi les sujets dépendants aux médicaments en Finlande (25% des intoxications en 2007), la méthadone est la principale cause de décès au Danemark (51% des intoxications la même année)⁸³.

En Suède, le nombre de décès liés à la méthadone et à la buprénorphine a augmenté considérablement ces dernières années jusqu'à dépasser le nombre de décès liés à l'héroïne en 2010.⁸⁴

1.2.2 Aux Etats –Unis et au Canada

Tout d'abord, nous constaterons que la prescription et la vente de médicaments opiacés aux Etats-Unis et au Canada est en constante augmentation. Ensuite, nous étudierons l'usage de ces médicaments opiacés en dehors de leur indication.

1.2.2.1 La prescription de médicaments opioïdes en augmentation

Les données obtenues de la DEA (U.S Drug Enforcement Agency) et du réseau DAWN montrent une forte augmentation de l'usage des médicaments opioïdes dans un contexte de soin depuis le milieu des années 1990. En 15 ans (1992-2007), si la population américaine a augmenté de 13%, le nombre de prescription de médicaments opioïdes a quant à lui augmenté de 154%. Les médicaments opioïdes représentent la classe de médicaments la plus prescrite aux Etats-Unis.⁸⁵ Il faut savoir que la population américaine, même si elle représente seulement 4.6% de la population mondiale, consomme 80% de la production mondiale de médicaments opioïdes, 99% de la production mondiale d'hydrocodone, et représente les 2/3 de la consommation mondiale de drogues illicites.

Aus Etats-Unis, les ventes de médicaments opioïdes (indiqués dans le traitement des douleurs sévères) entre 1997 et 2007 (méthadone, oxycodone, fentanyl, hydromorphone, hydrocodone, morphine et codéine) ont augmenté de 50.7 millions à 126.5 millions de grammes vendus. Cela représente en termes de consommation moyenne par habitant une augmentation de 74 milligrammes en 1997 à 369 milligrammes en 2007, soit une augmentation de 402%.

Plus précisément, les ventes de morphine ont augmenté de 222%, de 280% pour l'hydrocodone, de 319% pour l'hydromorphone, de 525% pour le fentanyl, de 866% pour l'oxycodone et de 1293% pour la méthadone (voir figure 10 ci-dessous).

⁸³ Simonsen KW, Normann PT, Ceder G, Vuori E, Thordardottir S, Thelander G *et al.* Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2007. *Forensic Sci Int.* 2011; 207(1-3):170-6

⁸⁴ Richert T, Johnson B. Illicit use of methadone and buprenorphine among adolescents and young adults in Sweden. *Harm Reduction Journal.* 2013; 10:27

⁸⁵ Manchikanti L, Fellows B, Ailainani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids ; a ten years perspective. *Pain Physician.* 2010; 13(5):401-35

L'oxycodone et le Vicodin® (association d'hydrocodone et de paracétamol, non disponible en Europe) sont les médicaments opioïdes les plus utilisés, étant prescrits à un adulte sur 25 dans le cadre du traitement de la douleur chronique.

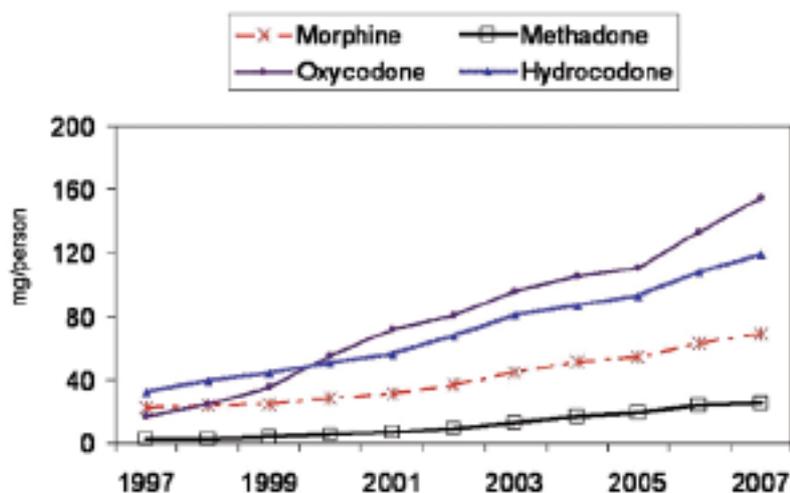


Figure 10 : Augmentation de la consommation de médicament opioïdes aux Etats-Unis en mg/personne, de 1997 à 2007⁸⁶

Le Canada a également vu sa consommation de médicaments opioïdes augmenter, faisant de ce pays le 2^e consommateur mondial de ces médicaments, derrière les Etats-Unis.

La consommation du pays a presque triplé entre le début des années 2000 et 2012⁸⁷.

Une enquête réalisée parmi les usagers de drogues canadiens a montré que 90% d'entre eux reportaient l'usage de médicaments opioïdes dans un but non thérapeutique⁸⁸.

Cependant, on observe ces toutes dernières années une diminution modeste mais significative de la consommation de ces médicaments opioïdes au Canada, comme l'indiquent ces chiffres dans l'état d'Ontario : le nombre de personnes rapportant un usage de médicaments opioïdes en dehors d'un cadre thérapeutique a diminué significativement entre 2010 à 2011, passant de 7.7% à 4.0%.⁸⁹

1.2.2.2 Prévalence de l'usage non thérapeutique des médicaments opioïdes

D'après une enquête menée en 2013 par le SAMHSA, 24.6 millions d'américains de 12 ans ou plus, soit 9.4% de la population, étaient des utilisateurs de drogues

⁸⁶ Manchikanti L, Fellows B, Ailainani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids ; a ten years perspective. Pain Physician. 2010; 13(5):401-35

⁸⁷ Van Amsterdam J, Van den Brink W. The misuse of Prescription Opioids; A threat for Europe? Curr Drug Abuse Rev. 2015; 8(1):3-14

⁸⁸ Roy E, Arruda N, Bourgois P. The Growing Popularity of Prescription Opioid Injection in Downtown Montréal: New Challenges for Harm Reduction. Subst Use Misuse. 2011; 46(9): 1142-1150

⁸⁹ Centre for Addiction and Mental Health (CAMH). 2011 CAMH Monitor Report – Addiction and Mental Health Indicators Among Ontario Adults. http://www.camh.ca/en/research/news_and_publications/CAMH%20Monitor/CM2011_eReport_Final.pdf, consulté le 20 octobre 2015

illicites. Parmi les drogues alors considérées comme illicites, on compte : marijuana, cocaïne, héroïne, hallucinogènes, mais également médicaments soumis à prescription mais utilisés en dehors du cadre thérapeutique (antalgiques, tranquillisants, stimulants et sédatifs).

Ce taux est en augmentation puisque les résultats des enquêtes menées par le SAMHSA entre 2002 et 2009 montrent que le taux d'utilisateurs de drogues illicites dans la population américaine fluctuait entre 7.9% et 8.7%.

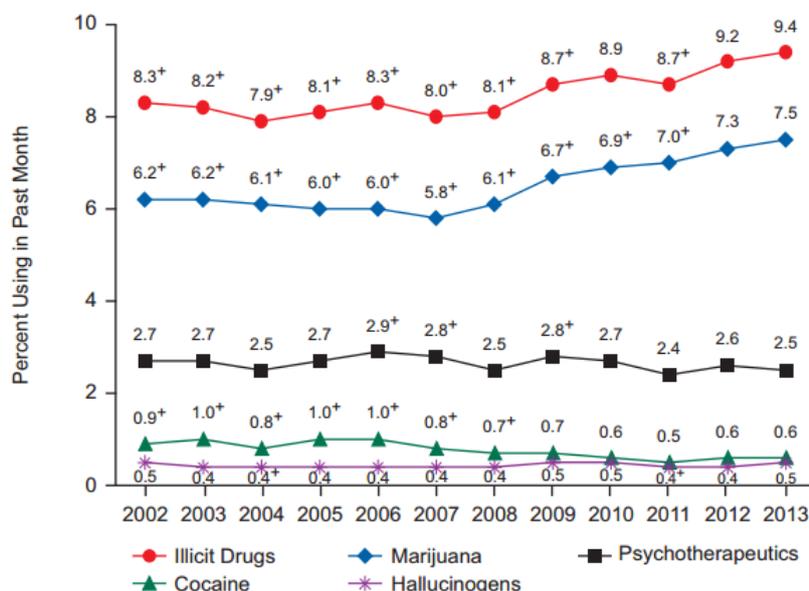
En une décennie (2002-2013), le taux d'utilisateurs de drogues illicites a donc augmenté de 19% aux Etats-Unis⁹⁰.

En 2013, parmi ces 24.6 millions d'utilisateurs de drogues illicites :

-19.8 millions sont des consommateurs de marijuana (ce qui représente 7.3% de la population américaine). On constate une augmentation du nombre d'usagers de marijuana entre 2002 et 2013 (5.8% à 7.3%).

-6.5 millions sont des consommateurs illicites de médicaments soumis à prescription dont 4.5 millions (1.7% de la population) de consommateurs illicites de médicaments opiacés.

Le tableau ci-dessous nous montre l'évolution de la consommation illicite de drogues au cours du mois précédent entre 2002 et 2013 dans une population âgée de 12 ans et plus. On constate que si la consommation totale de drogues illicites a augmenté lors de la dernière décennie, l'usage illicite de médicaments reste stable. Cependant, les médicaments représentent la 2^e catégorie de produits consommés, juste après la marijuana.



⁺ Difference between this estimate and the 2013 estimate is statistically significant at the .05 level.

Figure 11 : Evolution de la consommation de drogues illicites au cours du mois précédant chez des usagers de 12 ans et plus.⁹¹

⁹⁰ SAMSHA, Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings - <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUHresultsPDFWHTML2013/Web/NSDUHresults2013.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

Le tableau ci-dessous nous donne une information plus précise sur les consommations illicites de médicaments. L'usage illicite de médicaments opiacés (« pain relievers ») apparaît être le plus important et semble stable depuis 2011.

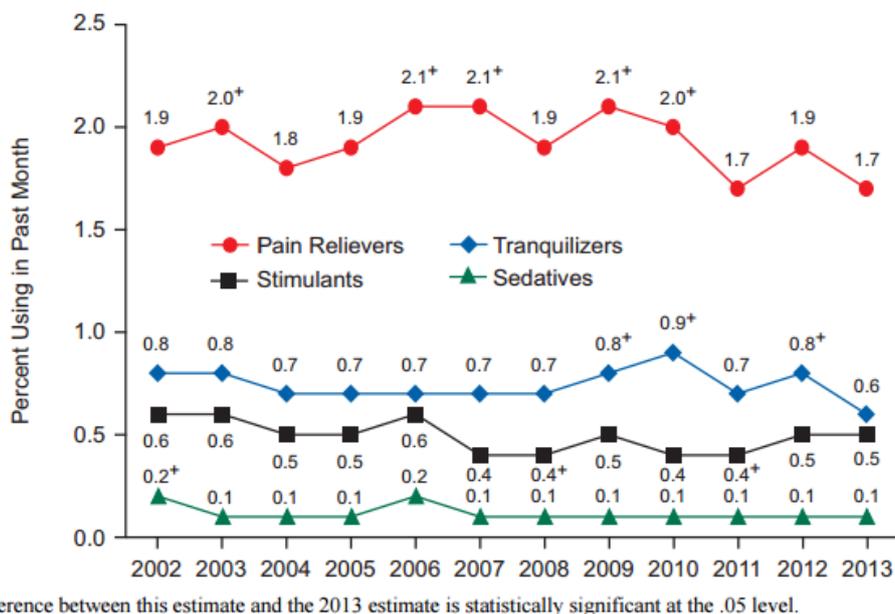


Figure 12 : Evolution de la consommation de médicaments illicites au cours du mois précédant chez des usagers de 12 ans et plus.⁹²

On estime d'ailleurs à 25 millions le nombre de personnes ayant initié un usage de médicaments opioïdes dans un but non thérapeutique entre 2002 et 2011.⁹³

En 2010, un américain sur 20 reportait avoir consommé un médicament opioïde en dehors d'un cadre thérapeutique au cours de l'année précédente⁹⁴.

La même tendance se dégage au Canada ; selon l'enquête CADUMS (Canadian Alcohol and Drug Use Monitoring Survey) menée en 2008, la consommation de buprénorphine dans un but récréatif (prévalence : 0.4%) était plus élevée que la consommation d'héroïne (prévalence : 0.3%)⁹⁵.

Conséquences de cette augmentation massive de médicaments opiacés, les décès dus à des overdoses aux Etats-Unis ont significativement augmenté depuis les années 1970, comme le montre la figure 13 ci-dessous.

⁹¹ SAMSHA, Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings - <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUHresultsPDFWHTML2013/Web/NSDUHresults2013.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

⁹² SAMSHA, Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings - <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUHresultsPDFWHTML2013/Web/NSDUHresults2013.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

⁹³ Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severtson SG, Butcher-Bartelson B *et al.* Trends in Opioid Analgesic Abuse and Mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2015; 372:241-24

⁹⁴ Centers for Disease Control and Prevention. Prescription Painkiller Overdoses in the US. <http://www.cdc.gov/vitalsigns/PainkillerOverdoses/index.html>, consulté le 20 octobre 2015

⁹⁵ Health Canada. <http://www.hc-sc.gc.ca>, consulté le 20 octobre 2015

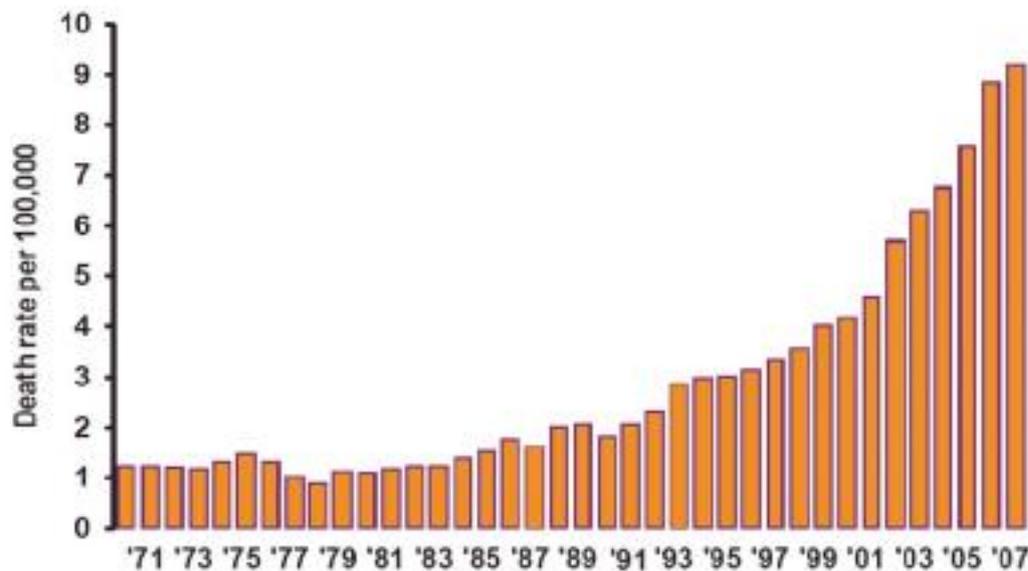


Figure 13 : Taux de Décès liés à une overdose aux Etats-Unis , 1970-2007⁹⁶.

Le nombre d'overdoses a été multiplié par 5 depuis les années 1980. En 2007, on comptait 27 658 décès, et depuis 2009, le nombre de décès par overdose dépasse même le nombre de décès dus à des accidents de la route.

Parmi ces décès, le nombre de cas liés à des médicaments opioïdes était 9.3 fois supérieur à ceux liés à la cocaïne et 5.3 fois supérieur à ceux impliquant de l'héroïne.

Le nombre de décès liés aux médicaments opiacés a atteint 16 651 personnes en 2010.⁹⁷

Selon une étude rétrospective réalisée aux Etats-Unis en 2010, plus des deux tiers des overdoses dues à des opiacés étaient attribuables aux prescriptions à visée antalgique ou de substitution.⁹⁸

On estime à plus de 1000 le nombre de décès survenant tous les mois, aux Etats-Unis, à la suite d'une overdose aux opioïdes.

Le graphique suivant illustre les cas de décès par overdose selon les produits incriminés :

⁹⁶ Manchikanti L, Fellows B, Ailainani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids ; a ten years perspective. Pain Physician. 2010; 13(5):401-35

⁹⁷ Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severtson SG, Butcher-Bartelson B et al. Trends in Opioid Analgesic Abuse and Mortality in the United States. N Engl J Med. 2015; 372:241-24

⁹⁸ Yokell MA, Delgado MK, Zaller ND, Wang NE, McGowan SK, Green TC. Presentation of prescription and non prescription opioid overdoses to US emergency departments. JAMA Intern Med. 2014; 174(12):2034-7

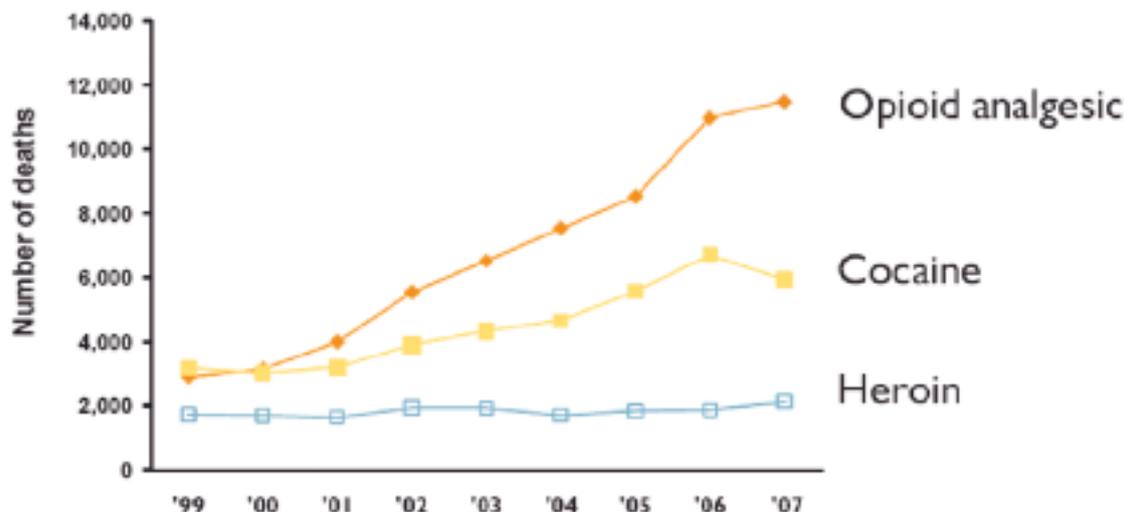


Figure 14 : décès dus à des overdoses et types de médicaments incriminés⁹⁹.

Le nombre de visites liées à un usage de médicaments opiacés dans les départements d'urgences a également considérablement augmenté.

En 2008, le réseau DAWN (Drug Abuse Warning Network) qui étudie les admissions aux urgences pour cause d'overdoses a dénombré plus de 1 million d'admissions, dont :

- 105 208 cas liés à l'oxycodone seule ou en association
- 89 047 cas liés à l'hydrocodone seule ou en association
- 63 629 cas liés à la méthadone¹⁰⁰

On observe d'autres conséquences sanitaires liées à cet usage de médicaments opiacés : augmentation du risque de transmission de maladies infectieuses (VIH, hépatite C), chutes et fractures, et syndrome de sevrage néonatal chez les nouveaux nés.

De plus, un rapport du CDC (Center for Disease Control and Prevention) note que l'abus de médicaments opiacés résulte en un coût économique de 72 milliards de dollars par an, comparable à la somme dédiée chaque année au traitement de maladies chroniques comme l'asthme ou le SIDA.¹⁰¹

⁹⁹ Manchikanti L, Fellows B, Ailainani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids ; a ten years perspective. Pain Physician. 2010; 13(5):401-35

¹⁰⁰ SAMHSA. Drug Abuse Warning Network, 2011: National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits.

<http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/DAWN2k11ED/DAWN2k11ED/DAWN2k11ED.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

¹⁰¹ Centers for Disease Control and Prevention. Addressing Prescription Drug Abuse in the United States. US Department of Health and Human Services. http://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/hhs_prescription_drug_abuse_report_09.2013.pdf, consulté le 20 octobre 2015

Données sur l'Oxycodone

L'oxycodone est, d'après les résultats de l'enquête DAWN de 2008, le 1^{er} opioïde impliqué dans les overdoses.

Lorsque l'Oxycontin® (produit de référence, laboratoire Purdue Pharma), oxycodone orale sous forme à libération prolongée, a été approuvé aux Etats-Unis en 1995, on s'attendait à observer une diminution des cas de détournement par rapport aux formes à libération immédiate. Rapidement, ce médicament a été appelé « le médicament miracle » par les patients souffrant de douleurs chroniques, car il leur permettait de retrouver une qualité de vie normale.

Malheureusement, ce médicament a également été désigné comme l' « héroïne pharmaceutique » de par ses effets secondaires similaires à ceux de l'héroïne (euphorie).¹⁰²

L'efficacité de ce médicament, ses effets proches de ceux de l'héroïne ainsi que sa relative disponibilité l'ont rendu très populaire chez les toxicomanes souffrant d'addiction aux opiacés.

Il faut noter que les formes à libération prolongée contiennent des dosages en principe actif plus élevés que les formes à libération immédiate, ce qui les rend particulièrement attractives pour les toxicomanes¹⁰³.

Dès le début des années 2000, le laboratoire Purdue Pharma a reçu de nombreux reports de la part d'autorités locales de cas d'abus d'Oxycontin®. On a rapidement parlé d' « épidémie ». C'est d'ailleurs, comme nous l'avons vu, dans ce contexte que le programme RADARS a été mis en place.

Une étude menée sur la période 2002-2004 à partir des différents programmes RADARS montre que, malgré la mise en place du programme, l'Oxycontin® restait parmi les médicaments les plus détournés¹⁰⁴.

La prévalence d'usagers d'oxycodone en dehors d'un cadre thérapeutique a en effet augmenté de 11,8 millions en 2002 à 13,7 millions en 2003.¹⁰⁵

On compte 478 000 nouveaux usagers d'Oxycontin® rien que sur l'année 2008¹⁰⁶.

Nous constatons que l'oxycodone est beaucoup plus détournée aux Etats-Unis qu'en Europe. Nous pouvons relier cette différence au fait que l'oxycodone est plus prescrit aux Etats-Unis et donc plus disponible pour la population.

¹⁰² Cicero TJ, Inciardi JA, Munoz A. Trends in abuse of Oxycontin® and other opioid analgesics in the United States: 2002-2004. *J Pain*. 2005; 6(10):662-72

¹⁰³ Jayawant SS, Balkrishnan R. The controversy surrounding OxyContin abuse: issues and solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2005; 1(2): 77-82

¹⁰⁴ Cicero TJ, Inciardi JA, Munoz A. Trends in abuse of Oxycontin® and other opioid analgesics in the United States: 2002-2004. *J Pain*. 2005; 6(10):662-72

¹⁰⁵ Jayawant SS, Balkrishnan R. The controversy surrounding OxyContin abuse: issues and solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2005; 1(2): 77-82

¹⁰⁶ SAMHSA. Results from the 2008 national survey on drug use and health: national findings.

<http://www.dpft.org/resources/NSDUHresults2008.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

Données sur la Méthadone

Comme indiqué précédemment, les résultats de l'enquête DAWN de 2008 ont montré que la méthadone était le 3^e opioïde impliqué dans les overdoses aux Etats-Unis.

Jusqu'à la fin des années 1990 aux Etats-Unis, la méthadone était principalement prescrite dans le traitement de la dépendance à l'héroïne. Depuis 2006, la méthadone est devenue un des antidouleurs opiacés les plus prescrits.¹⁰⁷

Le CDC (Centers for Disease Control) reporte que le nombre de décès impliquant la méthadone est passé de 790 en 1999 à 5420 en 2006 (soit 6 fois plus).¹⁰⁸

Selon N.Reuters, analyste en santé publique¹⁰⁹, cette augmentation de l'usage de méthadone coïnciderait avec les premières inquiétudes soulevées quant aux abus potentiels d'Oxycontin®, et la recherche d'une alternative thérapeutique.

Données sur le Fentanyl¹¹⁰

Le nombre de décès liés au fentanyl ne cesse de prendre de l'ampleur.

Au Canada, ce produit a été à l'origine de plus de 100 overdoses en 2014. Entre 2005 et 2007 aux Etats-Unis, plus de 1000 décès lui ont été attribués.

Cependant, il semble que les overdoses et le trafic tournent essentiellement autour de la forme non pharmaceutique de cet opiacé. En effet, le fentanyl disponible sur prescription peut être détourné vers le marché noir, mais il existe aussi des produits analogues fabriqués par des laboratoires clandestins et vendus dans la rue sous forme de poudre blanche, sous divers noms : « China white », « China Girl », « Apache » ...

De par ses propriétés pharmacologiques et ses effets euphorisants, les accros à l'héroïne se servent du fentanyl comme drogue de substitution. En effet, les effets du fentanyl sont 100 fois plus puissants que ceux de la morphine et de 30 à 50 fois plus puissants que ceux de l'héroïne.

¹⁰⁷ Boyles S. CDC : Alarming increase in methadone deaths. Deaths from opioid painkillers have tripled since 1999. WebMD Health news. September 30, 2009. <http://www.webmd.com/pain-management/news/20090930/alarming-increase-in-methadone-deaths>, consulté le 20 octobre 2015

¹⁰⁸ Centers for Disease Control and Prevention. Addressing Prescription Drug Abuse in the United States. US Department of Health and Human Services. http://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/hhs_prescription_drug_abuse_report_09.2013.pdf, consulté le 20 octobre 2015

¹⁰⁹ Boyles S. CDC : Alarming increase in methadone deaths. Deaths from opioid painkillers have tripled since 1999. WebMD Health news. September 30, 2009. <http://www.webmd.com/pain-management/news/20090930/alarming-increase-in-methadone-deaths>, consulté le 20 octobre 2015

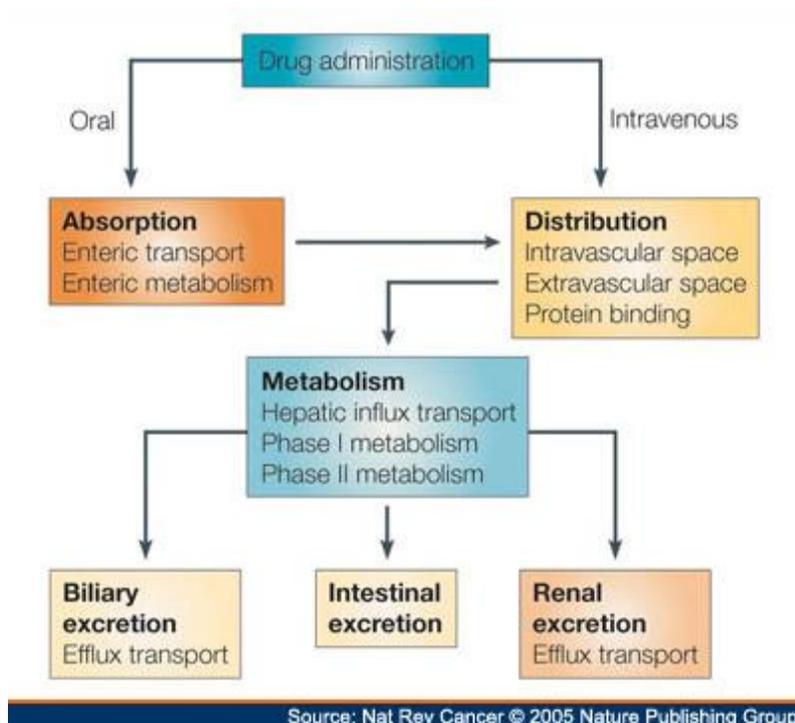
¹¹⁰ Lavaud S. Le fentanyl contrefait ou détourné à l'origine d'une « épidémie » d'overdoses en Amérique du Nord. Medscape, 27-03-2015. <http://www.medscape.fr/voirarticle/3601385>, consulté le 20 octobre 2015

2. Les différentes voies de détournement en fonction des produits

2.1 Rappels sur l'importance de la voie d'administration¹¹¹

Il est important de rappeler les profils pharmacocinétiques des différentes voies d'administration afin de bien comprendre pourquoi certaines voies sont préférées à d'autres lors du mésusage des médicaments opiacés.

La pharmacocinétique est définie par trois phases : absorption, distribution et élimination, comme le montre le schéma 15 ci-dessous.



Source: Nat Rev Cancer © 2005 Nature Publishing Group

Figure 15 : Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination d'un médicament¹¹²

La première phase est l'**absorption** qui représente le passage de la molécule depuis son site d'administration vers la circulation générale.

Lors d'une administration par voie orale, la phase d'absorption correspond au passage de la substance à travers l'épithélium intestinal avant son arrivée au foie par la veine porte. Après un premier métabolisme hépatique éventuel et une excrétion biliaire, qui peuvent déjà dans une première étape soustraire une fraction de la dose administrée (effet de premier passage intestinal et hépatique), la substance quitte le foie par la veine sus-hépatique. Puis, elle rejoint la veine cave, le cœur droit, les poumons, ensuite, le cœur gauche. Elle atteint, enfin, l'ensemble du système artériel d'abord, veineux ensuite, et permet ainsi à la substance de se distribuer dans tous les tissus, ce qui correspond à la phase de **distribution**.

¹¹¹ Declèves X. Impact de la voie d'administration sur la pharmacocinétique des drogues. Le courrier des addictions (9), 2007

¹¹² Undevia SD, Gomez-Abuin G, Ratain MJ. Pharmacokinetic variability of anticancer agents. Nat Rev Cancer. 2005; 5(6):447-58

En parallèle, elle va subir la phase d'**élimination** par un mécanisme, soit direct (par excrétion biliaire ou rénale), soit indirect par **métabolisme** (et donc par transformation chimique) par des enzymes du métabolisme.

La quantité et la vitesse auxquelles un composé atteint la circulation sanguine définissent sa biodisponibilité. Les effets pharmacologiques d'une substance sont donc conditionnés par sa distribution dans l'organisme et donc l'accès à ses sites d'action.

Les molécules opiacées, après absorption par différentes voies (pulmonaire, intranasale, orale ou parentérale), franchissent la barrière hémato-encéphalique et gagnent le cerveau dont elles vont perturber le fonctionnement.

La biodisponibilité d'une substance va dépendre de la voie d'administration du produit.

Le facteur de biodisponibilité définissant la fraction d'une dose qui atteint la circulation sanguine est égal à 100% pour une administration intra-vasculaire (intraveineuse, intra-artérielle), la substance étant injectée directement dans la circulation générale, sans subir l'effet du premier passage hépatique, et le Tmax (Temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale observée) est observé très rapidement.

A l'inverse, une substance administrée par voie extra-vasculaire (orale, intramusculaire, sous-cutanée...) présente une phase d'absorption avec une biodisponibilité pouvant varier de 0 à 100 % et un Tmax en général plus long.

On comprend donc que la voie injectable représente la voie de prédilection lors de l'abus d'un médicament, puisque la pharmacocinétique des médicaments et drogues injectés permet un pic de concentration élevée à l'origine des effets quasi-immédiats.

Afin d'illustrer ces explications, nous pouvons prendre l'exemple de la cocaïne :

Les pharmacocinétiques de la cocaïne, inhalée et injectée par voie intraveineuse, sont similaires avec un Tmax très précoce de l'ordre de quelques minutes. Par contre, le Tmax est environ égal à 30 mn lorsque la cocaïne est "sniffée" par voie nasale.

En revanche, la biodisponibilité de la cocaïne par voie nasale est presque égale à 100%, car pratiquement toute la dose consommée par voie nasale atteint la circulation générale, tout comme la voie intraveineuse.

2.2 Les voies de détournement des médicaments opiacés

Lorsque les médicaments opiacés sont utilisés en dehors de leur cadre thérapeutique et dans un but récréatif, ils sont très souvent mâchés afin de libérer la substance active rapidement, ou encore réduits en poudre pour être inhalés, sniffés ou injectés.

L'enquête française OPPIDUM montre que les voies d'administration des médicaments détournés sont : majoritairement la voie orale (92.5%), la voie intraveineuse (4%), la voie nasale (3%), la voie inhalée (0.5%).

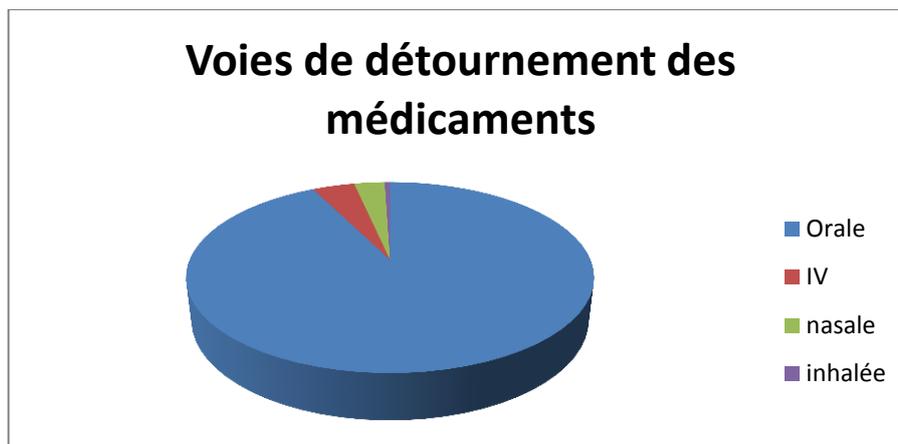


Figure 16 : Voies de détournement des médicaments psychoactifs consommés la semaine précédant l'enquête (n=6495), d'après enquête OPPIDUM 2012 (France).

Nous allons maintenant détailler les caractéristiques de ces voies de détournement, en commençant par la voie orale (2.2.1), la voie intraveineuse (2.2.2) puis la voie nasale (2.2.3).

2.2.1 Détournement par voie orale

Tout d'abord, nous remarquons que la voie orale est la voie la plus utilisée dans le contexte d'abus de médicament opiacé.

En effet, même si cette voie présente une biodisponibilité plus faible du fait de l'effet de premier passage hépatique, c'est une voie qui présente moins de risques associés : pas de risques de transmission de maladies telles que VIH ou hépatite C.

Les médicaments sont le plus souvent avalés tels quels (c'est-à-dire entiers), plusieurs à la fois et/ou accompagnés d'alcool, afin d'augmenter les effets psychoactifs. De plus, la consommation concomitante d'alcool peut altérer les propriétés de libération prolongée des médicaments (effet « Dose Dumping »). Ils peuvent également être réduits en poudre afin d'altérer les propriétés de libération prolongée.

Le fait d'altérer les propriétés de libération prolongée du médicament va provoquer une libération immédiate de toute la dose de principe actif, et donc les concentrations en substance active retrouvées dans le sang seront augmentées. L'effet psychoactif sera alors plus élevé, tout comme le risque d'effets secondaires¹¹³.

¹¹³ IPEC Working Group . Alcohol-induced dose dumping intentional / accidental , 2015 IPEC Europe Excipients Forum Nice, France February 5th, 2015. http://ipec-europe.org/UPLOADS/10_T_Friebe.pdf

Cette préférence pour la voie orale est confirmée également aux Etats-Unis, on estime qu'entre 72% et 97% des consommateurs de médicaments opiacés en dehors du cadre thérapeutique préfèrent la voie orale¹¹⁴.

2.2.2 Détournement par voie intraveineuse

De par sa rapidité d'action et sa bonne biodisponibilité, le détournement par voie intraveineuse est une pratique associée à la consommation d'opiacés.

Pour cela, le médicament est réduit en poudre puis la substance active est extraite dans un solvant. La solution obtenue est injectée.

Cette voie présente une grande rapidité d'action puisque 100% de la dose administrée se retrouve dans la circulation générale (pas d'effet de premier passage hépatique).

Cependant, c'est une voie qui présente de nombreux risques associés, tels que transmission de maladies et risques de surdosage accrus...

Plusieurs données tendent à montrer cela :

L'enquête française OPPIDUM montre que les médicaments représentaient 52% des substances psychoactives injectées en 2012.

Parmi les médicaments opiacés injectés, on retrouve principalement la buprénorphine haut dosage (54%), puis la morphine (30%) et enfin méthadone (1.5%).

Eu Europe, parmi les patients admis en traitement spécialisé pour une addiction aux opiacés, 38% d'entre eux ont déclaré s'injecter leur drogue. Néanmoins, cette moyenne cache une grande disparité selon les pays : de moins de 6% aux Pays-Bas à 100% en Lituanie.¹¹⁵

Aux Etats Unis, l'enquête NAVIPPRO montre que la voie injectable serait la 3^e voie de détournement utilisée (dans environ 16% des cas, derrière la voie orale et la voie intra-nasale).

2.2.3 Détournement par voie nasale

La voie nasale est une des voies d'administration permettant d'éviter l'effet de premier passage hépatique.

Cette voie d'administration présente une action rapide et un passage direct de la substance active dans le sang : la substance active passe directement au système nerveux central au travers de la lame criblée de l'éthmoïde puis de la barrière hémato-encéphalique.

¹¹⁴ Kirsh K, Peppin J, Coleman J. Characterization of prescription opioid abuse in the United States: focus on route of administration. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2012; 26(4):348-61

¹¹⁵ Casati A, Sedefov R, Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of medicines in the European Union: a systematic review of the literature. *Eur Addict Res.* 2012; 18(5):228-45

De plus c'est une voie d'administration non-invasive et facile d'utilisation.¹¹⁶

En France, les médicaments représentent 21.5% des substances détournées par voie nasale.

La voie nasale serait la 2^e voie de détournement aux Etats-Unis selon l'enquête NAVIPPRO (voie utilisée dans 35% des cas, derrière la voie orale).

2.3 Mode de détournement en fonction des produits

2.3.1 Oxycodone

L'oxycodone est principalement détournée par voie orale, c'est-à-dire que les comprimés sont avalés tout entiers ou après avoir été mâchés.

Le graphique ci-dessous illustre les modes de détournement d'Oxycontin® aux Etats-Unis, avant que ce produit ne soit reformulé.

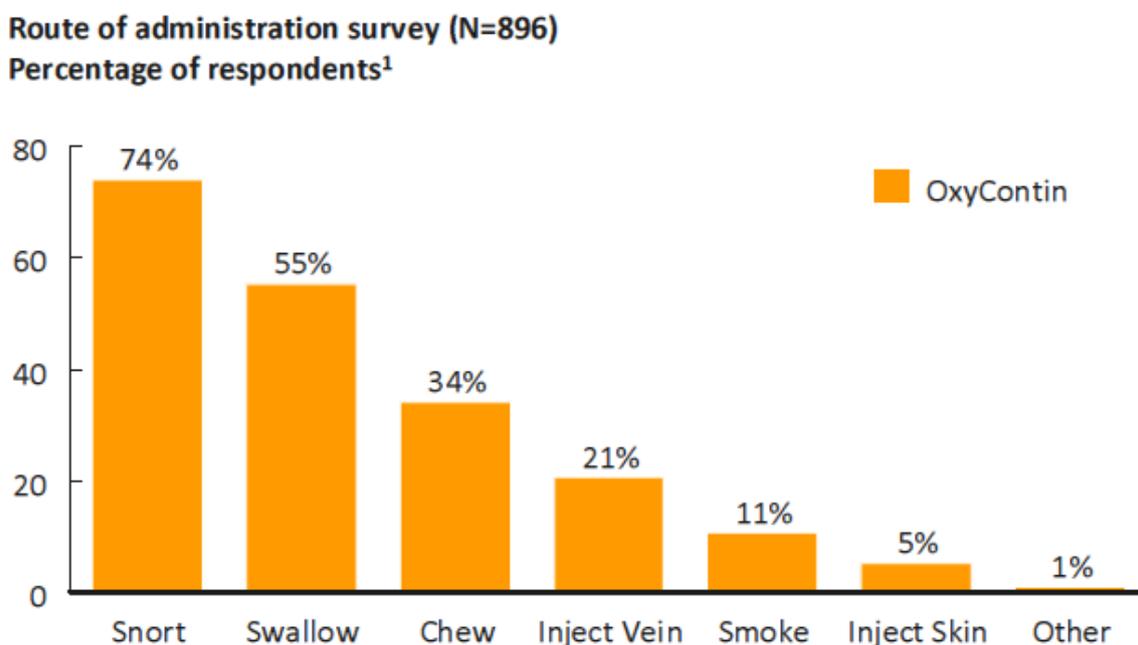


Figure 17: voies de détournement de Oxycontin® parmi les usagers récréatifs¹¹⁷

Nous constatons que la voie orale (« swallow » + « chew ») est utilisée par 89% des usagers, suivie ensuite par la voie nasale, utilisée par 74% des usagers. 21% d'entre eux s'injectent le produit.

En effet, de par sa bonne solubilité, l'oxycodone se dissout rapidement dans de l'eau, permettant aux usagers de se l'injecter pour obtenir un effet euphorique très rapidement.¹¹⁸

¹¹⁶ Lemoel F. Voie intranasale en médecine d'urgence. 12^e journées médicales du collège PACA de médecine d'urgence. COPACAMU 2013. <http://www.copacamu.org/IMG/pdf/15h45-lemoel.pdf>

¹¹⁷ FDA. Advisory committee on reformulated Oxycontin, Public session, September 24, 2009.

<http://www.fda.gov/downloads/Adviso...rugsAdvisoryCommittee/UCM249272.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

¹¹⁸ Jayawant SS, Balkrishnan R. The controversy surrounding OxyContin abuse: issues and solutions. *The Clin Risk Manag.* 2005; 1(2): 77-82

Une étude canadienne du Centre of Addiction and Mental Health (CAMH) nous donne des résultats légèrement différents sur les modes de détournement des produits à base d'oxycodone : 73,8% des usagers mâchent les comprimés avant de les avaler, 13,1% des usagers se l'injectent et 13.1% le sniffent¹¹⁹.

2.3.2 Morphine

Le sulfate de morphine est prescrit pour être administré par voie orale. Des témoignages montrent qu'il est effectivement utilisé ainsi par un certain nombre de toxicomanes. Cependant, chez les usagers qui fréquentent les CAARUD et les usagers précaires, la grande majorité des consommations se font par injection (du à différents facteurs tels que l'habitude et la maîtrise du geste).

Dans les CAARUD, les usagers récents de sulfate de morphine en 2012, l'ont en effet injecté pour 84,3 % d'entre eux versus 15,9 % pour la voie orale, 10,1 % pour la voie nasale, et 1,1 % par voie inhalée.¹²⁰

Le sulfate de morphine constitue également le premier produit injecté au cours de la vie pour 4,7 % des usagers des CAARUD ayant déjà utilisé cette pratique.

En France, deux spécialités de sulfate de morphine à libération prolongée existent sur le marché : le Skenan LP® et le Moscontin®. Une enquête de l'OFDT montre que le Moscontin®, présenté en comprimés, serait moins apprécié en injection, l'écrasement de cette forme semblant moins aisé que celui des microgranules du Skenan en gélule.¹²¹

L'injection de Skenan LP® à l'aide d'une Steribox (kit d'injection distribué gratuitement ou commercialisé en pharmacie, destiné à réduire les risques de transmissions de pathologie infectieuse) se fait de la manière suivante¹²²:

1/ les microgranules contenus dans la gélule sont écrasés dans la stericup à l'aide du piston de la seringue.



¹¹⁹ Sproule B, Brands B, Li S, Catz-Biro L. Changing patterns in opioid addiction: characterizing users of oxycodone and other opioids. Can Fam Physician. 2009 Jan;55(1):68-9, 69.e1-5

¹²⁰ ANSM. Enquête OPPIDUM 2012.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/45436a0d0205379043b0e3de2be48648.pdf, consulté le 20 octobre 2015

¹²¹ Détournement des sulfates de morphine : données récentes issues du dispositif TREND de l'OFDT. Dossier injection. SWAPS n° 64. http://www.pistes.fr/swaps/64_2.htm consulté le 01/11/15

¹²² asud.org. FAQ : injection Skenan.

<http://www.asud.org/forum2012/asud.org/forum/viewtopicce63.html?id=726>), consulté le 20 octobre 2015

2/ les microgranules écrasés sont solubilisés dans 1mL, 2mL voire 5mL d'eau stérile



4/ la solution obtenue est filtrée à l'aide du filtre coton de la Steribox, filtre à cigarette, filtre toupie ou Sterifilt (filtre stérile à usage unique qui permet d'éliminer la quasi-totalité des impuretés d'une solution avant son injection)



5/ le mélange filtré est injecté.



D'autres voies de détournement sont rapportées en France ; des usages par sniff sont observés chez les usagers qui fréquentent les CAARUD et les usagers précaires (primo-consommation, consommations ponctuelles). Le site CAARUD de Bordeaux signale des usages de morphine par voie fumée, chez de jeunes usagers.¹²³

2.3.3 Méthadone

Des données obtenues aux Etats-Unis à partir d'enquêtes réalisées en 2010 et 2011 montrent que les médicaments à base de méthadone sont principalement détournés par voie orale (65%), soit en étant avalés tels quels, soit en association

¹²³ANSM. Enquête OPPIDUM 2012.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/45436a0d0205379043b0e3de2be48648.pdf,
consulté le 20 octobre 2015

avec de l'alcool. Le produit est ensuite détourné par voie nasale (7.4%), puis par voie injectable (3.3%).¹²⁴

L'usage détourné par injection de la méthadone, telle qu'elle est disponible en France (voie orale) paraît très difficile. Ceci est dû à la présentation galénique de la méthadone sous forme soit de sirop, soit de gélules contenant un gélifiant, rendant difficile, voire impossible la solubilisation du contenu et son transfert dans une seringue. La méthadone ne représentait en effet que 1,5% des médicaments opiacés injectés en 2012¹²⁵.

Une publication de l'OFDT de 2014 nous informe que quelques cas d'injection de méthadone en sirop, après simple dilution à l'aide de grosses seringues de 10 ml, ont été rapportés, au sein de groupes de populations précaires originaires d'Europe de l'Est. Aucun cas d'injection n'a été rapporté concernant la méthadone gélule.¹²⁶

2.3.4 Buprénorphine

La buprénorphine est principalement détournée par voie orale, mais c'est en France l'un des médicaments opiacés les plus injectés. Car si pour de nombreux sujets l'accès à la buprénorphine signifie l'arrêt de la pratique d'injection de substances illicites, pour d'autres la buprénorphine remplace l'héroïne, et donc ils ressentent le besoin de s'injecter le produit.

Pour cela, les comprimés de buprénorphine haut dosage sont écrasés en une très fine poudre qui est solubilisée dans quelques millilitres d'eau. La solution est ensuite filtrée et le filtrat est injecté.¹²⁷

Cependant, les usagers de drogues par voie intraveineuse figurent parmi les plus exposés aux problèmes de santé liés à leur consommation de drogue, comme les infections transmises par le sang (VIH, Hépatite C), les surdosages, ou encore des risques de complications locales (abcès cutanés, nécrose tissulaire), voire parfois générales (endocardite, embolie pulmonaire, septicémie).¹²⁸

Par exemple, le dispositif TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues) a identifié très tôt au sein de la population utilisant la buprénorphine haut dosage par voie intraveineuse une augmentation du nombre de sujets présentant un gonflement des mains et des avants bras, ce syndrome étant appelé « le

¹²⁴ Barsdorf.A.I. Mardekian.J. Vietri.J. Joshi.A. Prescription Opioid Tampering and Abuse in the US. Poster presented at 32nd Annual Scientific Meeting of the American Pain Society, Mays 8-11, 2013, New Orleans, LA. <http://www.kantarhealth.com/docs/publications-citations/prescription-opioid-tampering-and-abuse-in-the-us-.pdf?sfvrsn=4>

¹²⁵ ANSM. Enquête OPPIDUM 2012.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/45436a0d0205379043b0e3de2be48648.pdf, consulté le 20 octobre 2015

¹²⁶ OFDT. Les traitements de substitution des opiacés en France : données récentes. Tendances. Octobre 2014. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efxabua.pdf>. consulté le 01/11/2015

¹²⁷ Forum psychoactif.org, consulté le 20 octobre 2015

¹²⁸ Grau D, Vidal N, Faucher V, Léglise Y, Pinzani V, Blayac JP *et al.* Complications infectieuses induites par le mésusage de la buprénorphine haut dosage (Subutex®) : analyse rétrospective de 42 observations. Rev Med Interne. 2010 ; 31 : 188-193

syndrome de Popeye ». Ces effets sont liés au blocage des petits réseaux veineux par certains excipients des comprimés de buprénorphine haut dosage, entraînant une inflammation chronique des tissus et du réseau lymphatique.¹²⁹

Dans le but d'éviter ces mésusages par injection, la buprénorphine a été associée à un antagoniste opiacé, la naloxone (Suboxone®, médicament autorisé en Europe depuis 2006 et aux Etats-Unis depuis 2002). L'intérêt de cette association est lié à la très mauvaise biodisponibilité (fraction qui atteint la circulation sanguine) de la naloxone par voie sublinguale, alors qu'elle est par définition de 100 % par voie intraveineuse. Ainsi, du fait de sa grande biodisponibilité par voie intraveineuse, la naloxone bloquera les effets de la buprénorphine si la Suboxone® est injectée (à l'inverse d'une prise par voie sublinguale). Lorsque Suboxone® est pris par voie sublinguale, l'efficacité et la sécurité du médicament sont similaires à celles de la buprénorphine seule.

Les résultats cliniques montrent globalement que cette association buprénorphine/naloxone n'empêche pas le mésusage par injection, mais le potentiel addictif semble un peu plus faible que celui de la buprénorphine seule¹³⁰.

La buprénorphine peut également être détournée par voie nasale¹³¹ : une enquête menée aux Etats-Unis chez des adolescents montre que 80% de ceux qui consomment de la buprénorphine dans un but récréatif se l'administrent par voie intra-nasale.

2.3.5 Fentanyl

Le fentanyl est essentiellement disponible en patch mais des cas où les consommateurs s'injectent la substance contenue dans le réservoir du patch ont été reportés.¹³² Des discussions sur la manière de s'injecter le contenu des patchs après chauffage et dissolution sont également retrouvées sur les forums dédiés aux toxicomanies.¹³³

On reporte également des utilisations de fentanyl par voie sublinguale ou transmuqueux : les patchs sont congelés et découpés en fragments puis placés sous la langue ou contre la joue pour un usage transmuqueux.¹³⁴

Dans certains cas, les toxicomanes s'appliquent plusieurs patchs sur la peau pour une plus grande absorption transdermique, Le contenu des patchs peut également être inhalé, et les patchs roulés en cigarette, mâchés ou encore utilisés en infusion.¹³⁵

¹²⁹ INSERM. Consommation et mésusages chez les sujets sous médicaments de substitution aux opiacés. <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=17>, consulté le 20 octobre 2015

¹³⁰ INSERM. Pharmacodépendance : mécanismes neurobiologiques. <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=30>, consulté le 20 octobre 2015

¹³¹ Comer SD, Sullivan MA, Vosburg SK, Manubay J, Amass L, Cooper ZD *et al.* Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction*. 2010; 105(4): 709–718

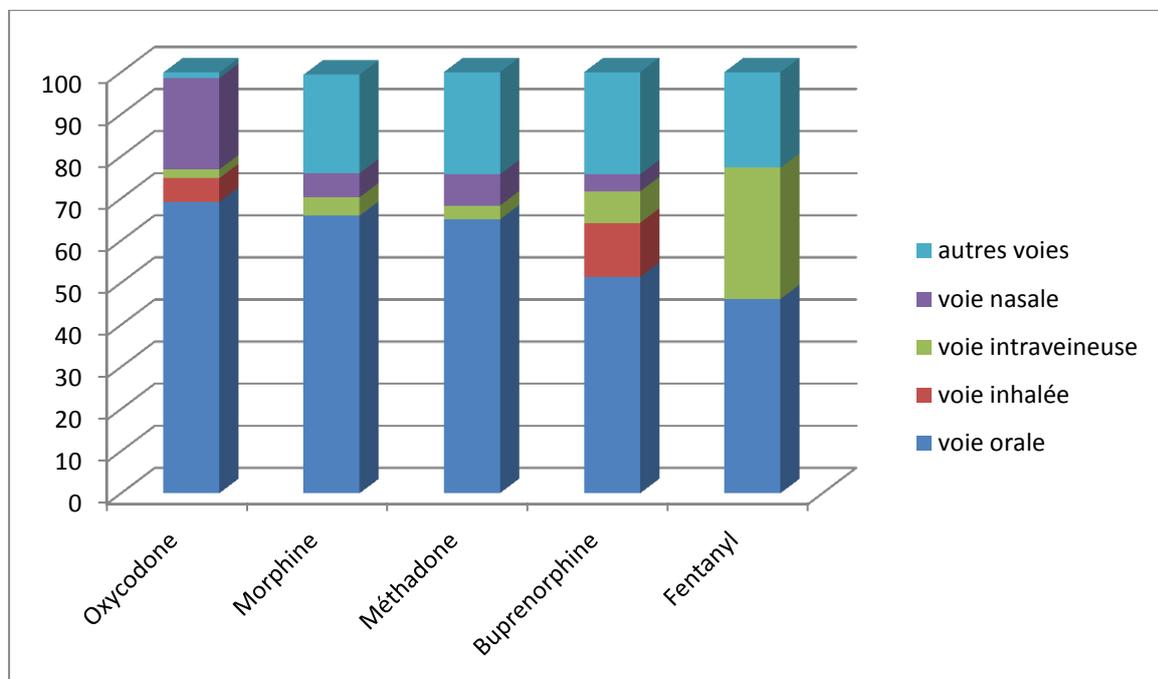
¹³² Lavaud S. Le fentanyl contrefait ou détourné à l'origine d'une « épidémie » d'overdoses en Amérique du Nord. *Medscape*, 27-03-2015. <http://www.medscape.fr/voirarticle/3601385>, consulté le 20 octobre 2015

¹³³ Forums asud.org psychoactif.org, consultés le 20 octobre 2015

¹³⁴ Lavaud S. Le fentanyl contrefait ou détourné à l'origine d'une « épidémie » d'overdoses en Amérique du Nord. *Medscape*, 27-03-2015. <http://www.medscape.fr/voirarticle/3601385>, consulté le 20 octobre 2015

¹³⁵ Zaug N. Risque des abus et dépendances au fentanyl. Th D Pharm, Université Nancy I, 2010

Le graphique ci-dessous résume les voies de détournement en fonction de ces cinq médicaments aux Etats-Unis, sur la base de deux enquêtes de 2010 et 2011 et confirme les comportements précédemment décrits : la voie orale est majoritaire, suivie par la voie nasale et la voie intraveineuse. D'autres voies sont également rapportées, comme la voie rectale.



*Figure 18 : voies de détournements par produit – données aux Etats-Unis*¹³⁶

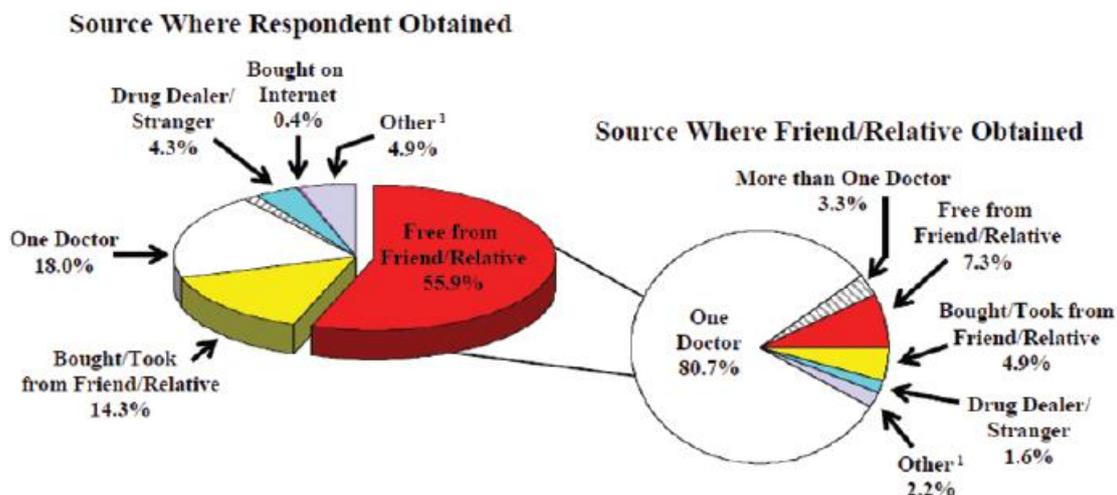
2.4 Mode d'obtention de ces des médicaments opiacés

Selon les résultats de l'enquête française OPPIDUM 2012, 15% des sujets inclus dans l'enquête reconnaissent avoir obtenu le médicament illégalement. Cette obtention illégale se fait par deal dans la majorité des cas (66%), puis par don (28%), par prescripteurs multiples (17%), par fausses ordonnances (3%), par vol (2%) et via Internet dans 1 cas.

Les modes d'obtention sont légèrement différents aux Etats-Unis : l'enquête du SAMHSA de 2008 montre que la majorité des sujets de plus de 12 ans ayant consommé des antalgiques opioïdes durant l'année déclaraient avoir reçu le produit gratuitement d'un proche.

Les sources étaient ensuite : une ordonnance d'un médecin (« Doctor Shopping »), achat auprès d'un proche, vol à un proche, achat auprès d'un dealer et achat sur Internet.

¹³⁶ Barsdorf.A.I. Mardekian.J. Vietri.J. Joshi.A . Prescription Opioid Tampering and Abuse in the US. Poster presented at 32nd Annual Scientific Meeting of the American Pain Society, Mays 8-11, 2013, New Orleans, LA. <http://www.kantarhealth.com/docs/publications-citations/prescription-opioid-tampering-and-abuse-in-the-us.pdf?sfvrsn=4>



Note: Totals may not sum to 100% because of rounding or because suppressed estimates are not shown.

¹ The Other category includes the sources: "Wrote Fake Prescription," "Stole from Doctor's Office/Clinic/Hospital/Pharmacy," and "Some Other Way."

Figure 19 : mode d'obtention des antalgiques opioïdes parmi des usagers illicites âgés de 12 ans ou plus aux Etats –Unis (2007-2008)¹³⁷

« Doctor shopping »

Le « doctor shopping » ou « prescriptions multiples », est une pratique qui consiste à consulter plusieurs médecins, parfois à la suite, pour obtenir plusieurs prescriptions de médicaments qui ne seraient pas prescrits dans de telles quantités par un seul praticien.

Une enquête de Pauly et al. évaluant l'abus des médicaments soumis à prescription montre que 13.2% des prescriptions de buprénorphine en France sont obtenues par « doctor shopping ».¹³⁸

Une étude américaine a essayé d'estimer le nombre de personnes aux Etats-Unis qui ont obtenu des prescriptions de médicaments opioïdes de la part de plusieurs praticiens au cours de l'année 2008.¹³⁹

L'étude a montré qu'environ 1 patient sur 143 obtenait ses médicaments opioïdes à partir de prescriptions multiples.

En moyenne, ces patients s'étaient vus délivrer 32 ordonnances par 10 médecins au cours des 10 mois précédant l'enquête. Certains patients ont même reporté avoir consulté plus de 200 praticiens au cours de l'année.

Si la plupart des médecins ne sont pas en mesure de détecter les patients abusant de ces prescriptions (par manque d'outils informatiques qui permettraient de suivre les dispensations de ces patients nomades), il y a également des médecins et des

¹³⁷ Manchikanti L, Fellows B, Ailainani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids ; a ten years perspective. Pain Physician. 2010; 13(5):401-35

¹³⁸ Pauly V, Frauger E, Pradel V, Rouby F, Berbis J, Natali F *et al.* Which indicators can public health authorities use to monitor prescription drug abuse and evaluate the impact of regulatory measures? Controlling High Dosage Buprenorphine abuse. Drug Alcohol Depend. 2011; 113(1):29-36

¹³⁹ McDonald DC, Carlson KE. Estimating the prevalence of opioid diversion by « doctor shoppers » in the United States. PLoS One. 2013;8(7):e69241

pharmaciens qui sont connus pour prescrire et délivrer des médicaments opiacés aux toxicomanes.

Par exemple, 80% des prescriptions de médicaments opiacés prescrites dans le Kentucky (USA) en 2009 ont été écrites par 20% des médecins.¹⁴⁰

De la même manière, un programme de surveillance de l'Oregon (USA), a montré que 4.1% des prescripteurs étaient responsables de 60% des prescriptions de médicaments opiacés¹⁴¹.

Un autre phénomène a largement contribué à l'augmentation de consommation de médicaments opioïdes aux Etats-Unis, il s'agit des « Pill Mills », ces cliniques privées spécialistes de la douleur, particulièrement présentes en Floride, dont les praticiens prescrivent des médicaments opioïdes allégrement, parfois même en l'absence de consultation préalable.¹⁴²

2.5 Discussion

Le mésusage des médicaments est un problème croissant en Europe et aux Etats-Unis.

L'enquête Française OPEMA réalisée en 2012 qui collecte les caractéristiques socio-démographiques des patients usagers de produits illicites ou médicaments détournés montre que le premier produit consommé et ayant entraîné la dépendance est un médicament pour 19% des sujets interrogés.

Dans 4% des cas, le premier médicament consommé était un opiacé et dans 1% des cas c'était la buprénorphine haut dosage.

Le mésusage des médicaments opiacés se fait donc généralement dans un contexte de traitement de la douleur et/ou dans le cadre d'une dépendance à un opioïde illicite.

Plusieurs études menées en Amérique du Nord ont montré un lien assez fort entre le taux de consommation de médicaments opioïdes dans le cadre d'un traitement et le taux de mésusage et abus de ces médicaments (corrélation entre 0.7 et 0.95).¹⁴³

Le graphique ci-dessous illustre les ventes de médicaments opioïdes, les décès liés à ces médicaments et des taux d'admission en traitement contre les addictions

¹⁴⁰ Blumenschein K, Fink JL, Freeman PR, Kirsh KL, Steinke DT, Talbert J. Independent evaluation of the impact and effectiveness of the Kentucky All Schedule Prescription Electronic Reporting Program (KASPER). <http://chfs.ky.gov/NR/rdonlyres>, consulté le 20 octobre 2015.

¹⁴¹ Oregon Health Authority. Prescription drug dispensing in Oregon. October 2011-March 2012. http://www.orpdmp.com/orpdmpfiles/PDF_Files/Reports/Statewide_10.01.11_to_03.31.12.pdf, consulté le 20 octobre 2015

¹⁴² Drug Enforcement Administration. Florida law enforcement prescription drug efforts produce positive results (Purchases of oxycodone decline). January 30, 2012. <http://www.dea.gov/divisions/mia/2012/mia013012p.html>, consulté le 20 octobre 2015

¹⁴³ ALICE RAP Policy paper series. Prescription opioids and public health in the European Union. http://www.alicerap.eu/resources/documents/cat_view/1-alice-rap-project-documents/19-policy-paper-series.html, consulté le 20 octobre 2015

entre 1999 et 2010 aux US, et vient confirmer le lien entre accessibilité au médicament et détournement.

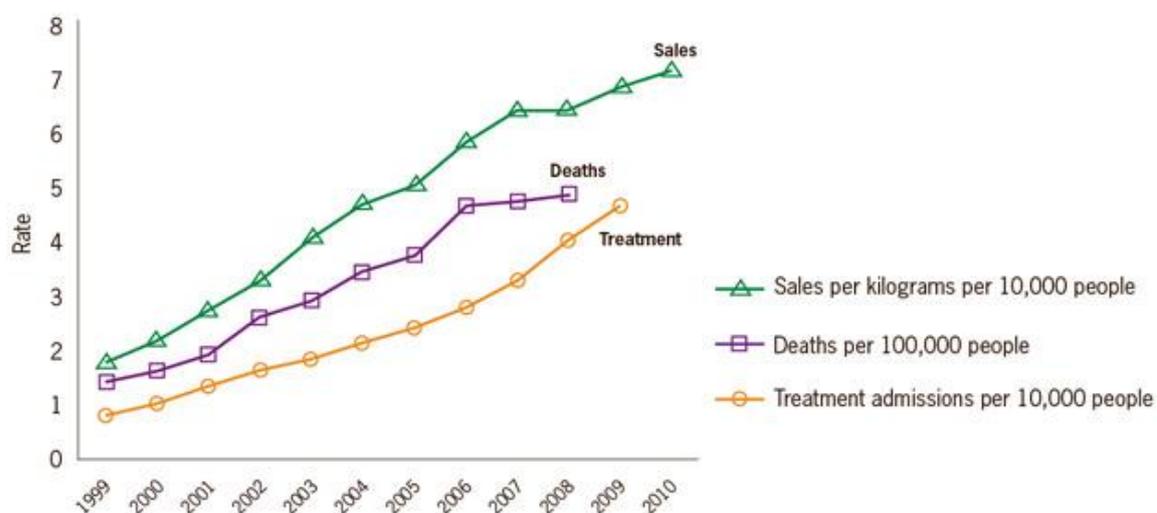


Figure 20 : évolution des taux de prescription de médicaments opiacés, décès et admission en traitement de substitution entre 1999 et 2010.¹⁴⁴

Cette corrélation pourrait permettre de relier l’abus de méthadone aux Etats-Unis qui est supérieur à ce qui est observé en Europe, au fait que ce médicament soit également prescrit aux USA dans le traitement des douleurs sévères et rebelles, et qu’il a été prescrit comme traitement alternatif à l’Oxycontin® au vu de son fort potentiel addictif.

Cependant, l’usage non thérapeutique de médicaments opioïdes est également motivé par l’envie d’expérimenter une drogue, de se relaxer, ou de soulager des troubles du sommeil, ou comme drogue alternative chez les toxicomanes.

Nous constatons grâce à ces différentes données épidémiologiques que la consommation de médicaments opioïdes est de 2,5 à 4 fois plus élevée aux Etats-Unis et au Canada qu’en Europe.

De nombreuses causes peuvent être avancées afin de tenter d’expliquer ces différences de consommation: les réglementations différentes concernant la prescription des médicaments opioïdes comme expliqué en partie I, la disponibilité des drogues illicites (l’héroïne est par exemple sept fois moins chère au Royaume-Uni qu’aux USA), la disponibilité des médicaments opioïdes, ou encore les politiques gouvernementales en matière de consommation illicite de drogues...

¹⁴⁴ National Vital Statistics System, 1999-2008; Automation of Reports and Consolidated Orders System (ARCOS) of the Drug Enforcement Administration (DEA), 1999-2010; Treatment Episode Data Set, 1999-2009, <http://www.cdc.gov/vitalsigns/painkilleroverdoses/infographic.html>

Nous pouvons également noter que les pharmacies de certains pays européens, comme aux Pays-Bas, possèdent des systèmes de surveillance qui permettent d'identifier les cas de « doctor shopping ».

Blanco et al.¹⁴⁵ suggère que la grande disponibilité de ces médicaments via Internet aux Etats-Unis peut être également une des causes de mésusage.

La réglementation en matière de publicité des médicaments sous prescription auprès du grand public est également très différente entre l'Europe et les Etats-Unis : elle n'est pas autorisée en Europe mais très développée aux Etats-Unis, et s'adresse aux patients via la télévision, la radio, internet... Les règles de communication par l'industrie pharmaceutique auprès des prescripteurs diffèrent également dans ces deux zones géographiques.¹⁴⁶

Cependant, en Amérique du Nord comme en Europe, une des explications du mésusage des médicaments soumis à prescription semble être leur caractère légal. Les sujets opioïdes dépendants reportent être attirés par ces produits car ils sont plus faciles à obtenir que les drogues illicites ; en effet les consommateurs sont moins dépendants des dealers. De plus, ce sont des substances que l'on peut se procurer partout, même en région rurale, par le biais des pharmacies et du « doctor shopping ». Différents rapports du programme RADARS montrent en effet les cas d'abus de médicaments opiacés sont plutôt associés à des villes de taille moyenne en région rurale, contrairement aux usagers d'héroïne, qui semblent être plutôt localisés dans les grandes métropoles.¹⁴⁷

De plus, on constate que beaucoup de personnes pensent que la consommation de ces médicaments est moins dangereuse que la consommation de drogues illicites. En effet, ces médicaments sont de qualité pharmaceutique et la dose délivrée est contrôlée, ce qui, selon eux réduirait les risques d'overdose. Il semble également que l'abus de médicaments opiacés soit plus acceptable d'un point de vue social que l'abus de drogues illicites.¹⁴⁸

¹⁴⁵ Blanco C, Alderson D, Ogburn E, Grant BF, Nunes EV, Hatzenbuehler ML *et al.* Changes in the prevalence of non-medical prescription drug use and drug use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. *Drug Alcohol Depend.* 2007; 90(2-3): 252-60

¹⁴⁶ Fischer B, Keates A, Bühringer G, Reimer J, Rehm J. Non-Medical use of prescription opioids and prescription-opioid related harms : why so markedly higher in North America compared to the rest of the world ? *Addiction.* 2014. 109:177-181

¹⁴⁷ Cicero TJ, Inciardi JA, Munoz A. Trends in abuse of Oxycontin® and other opioid analgesics in the United States: 2002-2004. *J Pain.* 2005; 6(10):662-72

¹⁴⁸ Manchikanti L, Fellows B, Ailainani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids ; a ten years perspective. *Pain Physician.* 2010; 13(5):401-35

PARTIE III. STRATEGIES MISES EN PLACE PAR LES INDUSTRIELS POUR LUTTER CONTRE LE DETOURNEMENT ET POSITIONNEMENT DES AUTORITES DE SANTE ; EXEMPLE DE LA REFORMULATION DE L'OXYCONTIN®

Dans cette troisième partie, nous verrons les stratégies développées par les industriels afin de lutter contre le détournement des médicaments opiacés, et ce à la demande des autorités de santé.

Nous étudierons ensuite les réglementations naissantes en matière de formulations résistantes au détournement. A l'heure actuelle, les réglementations sont limitées à l'Amérique du Nord.

Enfin, nous prendrons l'exemple de Oxycontin®, médicament à base d'oxycodone à libération prolongée, reformulé afin d'être résistant au détournement, mis sur le marché aux Etats-Unis en 2010. Nous verrons quelles études ont servi à son développement, et quelles conséquences nous pouvons observer dans la population 5 ans après sa mise sur le marché.

1. Stratégies mises en place par les industriels : Formulations « Abuse-Deterrent »

Face à l'augmentation du taux de mésusage et de détournement des médicaments opiacés, les industriels, à la demande des autorités de santé américaines, ont dû mettre au point plusieurs mesures afin de réduire ce phénomène.

Parmi ces mesures, nous pouvons citer les plans de gestion des risques demandés par la FDA (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS). En effet, depuis 2007, la FDA peut demander aux fabricants de médicaments de leur fournir un plan de gestion des risques, démontrant que les bénéfices attendus avec ce médicament sont supérieurs aux risques associés¹⁴⁹.

Un plan de gestion des risques commun a d'ailleurs été approuvé par la FDA en 2012 pour les médicaments opiacés à libération prolongée.

Le but de ce plan de gestion des risques est de réduire les risques liés à l'utilisation des médicaments opiacés, tout en garantissant leurs accès aux patients.¹⁵⁰

En parallèle, les industriels ont également travaillé à de nouvelles formulations, et à l'heure actuelle une dizaine de spécialités développées dans le but d'être

¹⁴⁹ FDA. Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS).

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm>, consulté le 20 octobre 2015

¹⁵⁰ FDA. Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for Extended-Release and Long-Acting Opioids.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm163647.htm>, consulté le 20 octobre 2015

résistantes aux abus disposent d'une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis.

Ces spécialités ainsi que leurs propriétés sont listées dans un tableau à la fin de ce paragraphe.

On peut classer ces formulations en deux stratégies :

les formulations « abuse deterrent », formulations qui contiennent un ingrédient pharmacologiquement actif, dont le but est de contrer l'effet du principe actif lorsque le médicament est mal utilisé (1.1).

les formulations « tamper resistant », formulations qui contiennent un ou des excipients qui ont un rôle de barrière physique, empêchant l'altération du médicament (1.2).

Nous allons maintenant détailler chacune de ces stratégies, et les illustrer par des exemples de produits mis sur le marché ou encore en développement, formulés selon l'une ou l'autre de ces stratégies.

Enfin, nous ferons un récapitulatif des spécialités disposant d'une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis, Canada et Europe, et nous verrons que de nombreuses autres technologies sont actuellement en cours de développement (1.3).

1.1 Les formulations « abuse deterrent »

Ce sont des formulations qui contiennent un ou des agents pharmacologiques actifs. Ces agents peuvent être des molécules antagonistes (1.1.1, 1.1.2), des agents aversifs (1.1.3), ou encore des prodrogues (1.1.4).¹⁵¹

1.1.1 Association agoniste/antagoniste

Combiner une substance active opiacée agoniste avec son antagoniste est l'une des stratégies utilisées pour limiter l'abus des médicaments.

La molécule antagoniste choisie a une faible biodisponibilité par voie orale, ce qui résulte en une faible activité pharmacologique lorsque le médicament est pris dans les conditions recommandées.

Par contre, lorsque le médicament est administré par voie intraveineuse, ou même nasale, la biodisponibilité de la molécule antagoniste augmente et la molécule exerce alors ses propriétés pharmacologiques, en bloquant l'accès des récepteurs aux opiacés. Le sujet ne va plus ressentir les effets attendus, et apparaissent les premiers symptômes du syndrome de sevrage.

¹⁵¹ Hedaya MA. The Need for Tamper-Resistant and Abuse-Deterrent Formulations. J Pharma Care Health Sys. 2014; 1:e102

Le premier médicament formulé avec une molécule antagoniste a été mis sur le marché américain en 1982. Il s'agissait du Talwin Nx®, une association de chlorhydrate de pentazocine (agoniste opioïde) avec du chlorhydrate de naloxone (antagoniste opioïde). Cette spécialité avait alors été développée par Sanofi afin de lutter contre l'abus des comprimés de pentazocine (analgésique opiacé indiqué dans le traitement des douleurs modérées à sévères)¹⁵².

Suboxone® (buprénorphine/naloxone)

La Suboxone® est une association de deux molécules, la buprénorphine et la naloxone. Comme expliqué dans la première partie, la buprénorphine est une molécule agoniste partielle des récepteurs μ . Afin d'éviter son usage abusif, cette molécule a été combinée avec la naloxone, un antagoniste des récepteurs μ .

Lorsque la Suboxone® est administrée par voie sublinguale, la naloxone n'a pas d'effets pharmacologiques, de par sa faible biodisponibilité, estimée à 3%. La naloxone n'est pas absorbée par voie sublinguale, elle est déglutie et absorbée au niveau gastro-intestinal mais subit alors un important effet de premier passage hépatique la rendant inactive.¹⁵³ En revanche, la biodisponibilité de la naloxone est de 27-32% par voie intra-nasale¹⁵⁴. Ainsi, lorsque la Suboxone® est détournée par la voie nasale, la quantité de naloxone qui atteint la circulation générale augmente, ce qui bloque les effets de la buprénorphine, et provoque des symptômes du syndrome de sevrage.

La spécialité Suboxone® sous forme de comprimé sublingual, a été développée par les laboratoires Reckitt-Benckiser, et a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2002¹⁵⁵ aux Etats-Unis dans le traitement de l'addiction aux opiacés. Cette spécialité est également enregistrée depuis 2006 à travers l'Union Européenne.¹⁵⁶ En 2010, le film sublingual a remplacé le comprimé aux Etats-Unis.

1.1.2 Séquestration de la molécule antagoniste

Une autre stratégie consiste à formuler le médicament de manière à ce que la molécule antagoniste ne soit pas libérée lorsque le médicament est utilisé dans les conditions normales d'utilisation, et très rapidement lorsque le médicament est écrasé ou mâché.¹⁵⁷

¹⁵² FDA. Drug @ FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>

¹⁵³ Romach MK, Schoedel KA, Sellers EM. Update on tamper-resistant drug formulations. Drug Alcohol Depend. 2013; 130(1-3):13-23

¹⁵⁴ HMA. Public Assessment Report Targin, DE/H/1612/05-07/DC.

http://mri.medagencies.org/download/DE_H_1612_007_PAR.pdf, consulté le 20 octobre 2015

¹⁵⁵ FDA. Drug @ FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>

¹⁵⁶ EMA. Suboxone® SmPC.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000697/human_med_001067.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, consulté le 20 octobre 2015

¹⁵⁷ Hedaya MA. The Need for Tamper-Resistant and Abuse-Deterrent Formulations. J Pharma Care Health Sys. 2014; 1:e102

Embeda® (morphine à libération prolongée / naltrexone)

Embeda® est l'association d'un agoniste pur, la morphine à libération prolongée et d'un antagoniste, la naltrexone, avec un ratio 100:4¹⁵⁸, développée par le laboratoire américain Alpharma king.

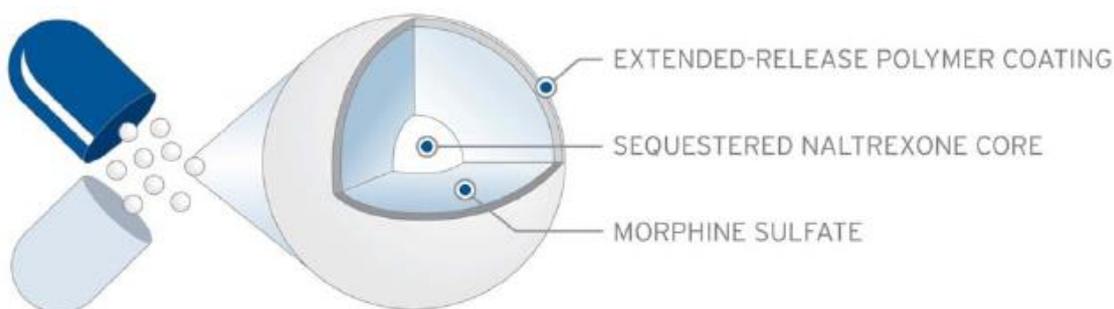
Cette spécialité a été enregistrée aux Etats-Unis en 2009¹⁵⁹, par Pfizer, dans le traitement des douleurs sévères.

Contrairement à la naloxone, qui n'est pas active par voie orale comme nous venons de le voir, la naltrexone a une bonne biodisponibilité par voie orale, et la proportion de naltrexone se retrouvant dans la circulation générale serait suffisante pour exercer une activité antagoniste.¹⁶⁰

C'est donc grâce à la formulation galénique que la naltrexone n'agit pas dans les conditions normales d'utilisation (c'est-à-dire la voie orale).

Les gélules d'Embeda® sont en effet constituées de microgranules composés de (voir figure ci-dessous) :

- sphère de sucre enrobée de chlorhydrate de naltrexone, constituant le cœur du microgranule,
- couche imperméable constituée de polymères insolubles et d'agents hydrophobes tels que le talc qui empêchent la libération de naltrexone dans les conditions normales de prise
- couche intermédiaire de morphine sulfate
- film polymère composé d'éthylcellulose, d'Eudragit (polymère acrylique) et polyéthylène glycol conférant les propriétés de libération prolongée de la morphine.^{12,161}



*Figure 21 :Composition des gélules Embeda®*¹⁶²

¹⁵⁸ Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. Opioid formulations designed to resist/deter abuse. *Drugs* 2010 ;70(13) :1657-1675

¹⁵⁹ FDA. Drug @ FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>

¹⁶⁰ Herry C, Monti A, Vauzelle-Kervroedan F, Oury P, Michel L. Reducing abuse of orally administered prescription opioids using formulation technologies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2013; 23(2):103-110

¹⁶¹ Hedaya MA. The Need for Tamper-Resistant and Abuse-Deterrent Formulations. *J Pharma Care Health Sys*. 2014; 1:e102

La séquestration de la naltrexone au cœur des microgranules empêche sa libération et son absorption lorsque les gélules sont ingérées. Seule une quantité négligeable de naltrexone est retrouvée dans la circulation générale lorsque le médicament est administré dans les conditions normales d'utilisation, garantissant l'efficacité de la morphine.¹⁶³ Lorsque la gélule est prise par voie orale, la morphine est libérée de manière prolongée, permettant de délivrer 50% de la dose de morphine en 8h, contre 30 minutes avec une forme à libération immédiate.¹⁶⁴

Des études pharmacocinétiques réalisées après administration d'Embeda® écrasé montrent que les concentrations de naltrexone retrouvées sont comparables à celles retrouvées après une administration de naltrexone à libération immédiate par voie orale.¹⁶⁵

Ainsi lorsque les microgranules sont écrasés par une personne souhaitant détourner le médicament, la naltrexone est libérée et exerce ses effets antagonistes en bloquant l'accès de la morphine aux récepteurs opiacés, provoquant les symptômes du syndrome de sevrage.¹⁶⁶ Les effets de la naltrexone dans ce médicament ont été évalués au cours de deux études cliniques. La première étude consistait à administrer un placebo, 120mg de morphine immédiate ou 120mg d'Embeda®, entier ou écrasé. Les sujets ayant reçu Embeda® écrasé rapportent une diminution de leur attirance pour le produit de 87%, et 67% d'entre eux rapportent que ce produit écrasé ne leur a pas fourni autant d'euphorie que la morphine immédiate.

La deuxième étude visait à simuler l'injection d'Embeda®, en administrant aux sujets soit 30mg de morphine intraveineuse soit 30mg de morphine intraveineuse combinée avec 1.2mg de naltrexone intraveineuse. 71% des sujets ayant reçus la double injection (morphine et naltrexone) ont reporté un sentiment d'euphorie diminué¹⁶⁷.

1.1.3 Séquestration d'une molécule aversive

Une autre stratégie consiste à formuler la molécule opiacée avec une molécule aversive (agent irritant, amérisant, dégageant un goût ou une odeur désagréable, colorant les muqueuses...) séquestrée, qui sera uniquement libérée lorsque le

¹⁶² Syeda SK. Abuse Deterrent Formulations.

<https://docs.google.com/gview?url=http://www.ashp.org/DocLibrary/MemberCenter/SHACCP/Abuse.aspx>, consulté le 20 octobre 2015

¹⁶³ Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. Opioid formulations designed to resist/deter abuse. *Drugs* 2010 ;70(13) :1657-1675

¹⁶⁴ Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. Opioid formulations designed to resist/deter abuse. *Drugs* 2010 ;70(13) :1657-1675

¹⁶⁵ Herry C, Monti A, Vauzelle-Kervroedan F, Oury P, Michel L. Reducing abuse of orally administered prescription opioids using formulation technologies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2013; 23(2):103-110

¹⁶⁶ Alexander L, Mannion RO, Weingarten B, Fanelli RJ, Stiles GL. Development and impact of prescription opioid abuse deterrent formulation technologies, *Drug Alcohol Depend.* 2014; 138:1-6

¹⁶⁷ Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. Opioid formulations designed to resist/deter abuse. *Drugs* 2010 ;70(13) :1657-1675

médicament est écrasé ou mâché, donc le plus souvent dans un contexte d'abus¹⁶⁸.

La libération de cette molécule va provoquer des effets secondaires désagréables, qui inciteraient alors le consommateur à ne plus abuser du médicament.

Acurox® (oxycodone)

Acurox® est une spécialité de chlorhydrate d'oxycodone à libération immédiate, associé avec de la niacine (vitamine B3), développée par le laboratoire américain Acura Pharmaceuticals. La niacine est un agent aversif qui induit une vasodilatation et des flushs cutanés (coloration rouge intense, sensation de chaleur, démangeaisons).¹⁶⁹

En plus de cette association avec un agent aversif, cette spécialité a été formulée avec un excipient (oxyde de polyéthylène)¹⁷⁰ qui provoque la gélification de la solution lorsque les comprimés sont broyés et dissous dans différents solvants. La formation de ce gel empêche la mauvaise utilisation de ce médicament par voie nasale ou intraveineuse, comme nous le verrons dans le paragraphe suivant sur les barrières physiques empêchant le détournement.

La composition contient également du lauryl sulfate de sodium, un agent tensioactif qui peut provoquer des irritations de la muqueuse nasale¹⁷¹.

A la suite de l'évaluation par la FDA en 2010, cette spécialité n'a pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché, les autorités américaines dénonçant le fait que le pouvoir dissuasif de la niacine n'était pas suffisamment démontré, et que cette molécule provoquait de nombreux effets secondaires. En effet, nous pouvons noter que cette stratégie consistant à ajouter une deuxième molécule est critiquée par les autorités de santé, puisqu'elle consiste à administrer aux patients une molécule qui n'a pas de but thérapeutique, et qui peut engendrer des effets indésirables.

Suite à ce refus, la société a reformulé le produit en retirant la niacine. Ce nouveau produit, appelé Oxecta®, contient toujours l'agent irritant pour la muqueuse nasale et l'agent gélifiant, et sera détaillé dans le paragraphe suivant sur les barrières physiques.

¹⁶⁸ Romach MK, Schoedel KA, Sellers EM. Update on tamper-resistant drug formulations. Drug Alcohol Depend. 2013; 130(1-3):13-23

¹⁶⁹ FDA. Acurox® Assessment Report.

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/UCM209143.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

¹⁷⁰ Alexander L, Mannion RO, Weingarten B, Fanelli RJ, Stiles GL. Development and impact of prescription opioid abuse deterrent formulation technologies, Drug Alcohol Depend.. 2014; 138:1-6

¹⁷¹ FDA. History of "Abuse-Deterrent" Combination Opioids.

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AnestheticAndLifeSupportDrugsAdvisoryCommittee/UCM210854.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

1.1.4 Prodrogues

Une autre approche consiste à utiliser une prodrogue à la place de la molécule active.

Une prodrogue est une substance qui n'a pas d'activité pharmacologique lorsqu'elle est administrée, mais qui est métabolisée in-vivo en un métabolite actif. La formation du métabolite actif se fait donc de manière progressive sous l'effet de la métabolisation, ce qui rend ce type de formulation peu attirant pour les usagers abusifs, qui attendent d'un médicament un effet pharmacologique rapide.

Si, à ce jour, aucun produit opiacé sur le marché n'utilise cette approche, un médicament, le Vyvanse®, approuvé en février 2007 par la FDA¹⁷² utilise cette stratégie.

La substance active présente dans ce médicament est le dimésylate de lisdexamphétamine, la prodrogue de la dextroamphétamine, utilisé dans le traitement des troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité¹⁷³.

Tout comme les opiacés, la dextroamphétamine est une substance dont la prescription est contrôlée, pouvant être détournée et mener à une dépendance.

Le dimésylate de lisdexamphétamine est composé de dextroamphétamine et de L-Lysine, reliés par une liaison peptidique, qui sera clivée par métabolisation, libérant ainsi la « vraie » substance active, la dextroamphétamine.¹⁷⁴ Ainsi, en conditions normales d'utilisation (c'est-à-dire après ingestion), la prodrogue pharmacologiquement inactive est progressivement transformée en métabolite pharmacologiquement actif.

Cette métabolisation progressive est donc un facteur qui limite le détournement, car même après écrasement du comprimé, l'effet recherché sera toujours limité par la métabolisation de la prodrogue.

1.2 Les formulations « tamper resistant »

Comme nous l'avons vu en partie 2, les médicaments opioïdes sont souvent mâchés, écrasés puis dissous en solution lorsqu'ils sont utilisés en dehors du cadre thérapeutique. Une fois écrasés et réduits en poudre, ces produits peuvent être administrés par voie orale ou nasale, et/ou par injection après mise en solution.

Pour contrer cette mauvaise utilisation, certains médicaments ont été reformulés afin de mettre au point une réelle barrière physique qui empêche qu'ils soient écrasés, et que le produit soit extrait dans un solvant.¹⁷⁵

¹⁷² FDA. Drug @ FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>

¹⁷³ FDA. Vyvanse® Medication guide. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm089823.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

¹⁷⁴ Hedaya MA. The Need for Tamper-Resistant and Abuse-Deterrent Formulations. *J Pharma Care Health Sys.* 2014; 1:e102

¹⁷⁵ Romach MK, Schoedel KA, Sellers EM. Update on tamper-resistant drug formulations. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 130(1-3):13-23

Ces formulations sont appelées « Tamper Resistant » (terme que l'on peut traduire par « résistant au détournement »), et consistent à modifier les caractéristiques physiques du médicament afin de limiter son détournement, par exemple en formulant des comprimés très solides, avec un pelliculage insoluble, ou encore avec des excipients qui vont causer la formation d'un gel.¹⁷⁶

Ces différentes stratégies (propriétés gélifiantes, résistance à l'écrasement, extraction impossible...) sont bien souvent associées entre elles pour permettre une résistance optimale au détournement.

Nous allons maintenant détailler quelques exemples de produits déjà sur le marché ou en développement utilisant l'une ou l'autre de ces stratégies « Tamper Resistant ». L'Oxycontin® reformulé, premier produit « Tamper-resistant » reconnu comme tel, sera détaillé plus amplement à la fin de cette 3^e partie.

Remoxy® (oxycodone)

Remoxy® est une gélule d'oxycodone à libération prolongée, développée par Pain Therapeutics (USA) qui ne peut pas être écrasée, et qui a des propriétés gélifiantes.

Cette formulation utilise la technologie Oradur® (développée par Durect corporation, USA), une gélule qui contient un composé à haute viscosité, l'acétate isobutyrate de saccharose, et qui permet la libération prolongée de l'oxycodone pendant une période de 12 à 24 heures, ainsi qu'une barrière physique à l'écrasement et à la dissolution du principe actif.¹⁷⁷

¹⁷⁶ Hedaya MA. The Need for Tamper-Resistant and Abuse-Deterrent Formulations. J Pharma Care Health Sys. 2014; 1:e102

¹⁷⁷ DURECT. ORADUR® Technology. http://www.durect.com/wt/durect/page_name/oradur , consulté le 20 Octobre 2015



ORADUR-Oxycodone



Crushed ORADUR-Oxycodone

Figure 22: Gélule d'oxycodone avec la technologie Oradur® - gélule intacte et après écrasement.¹⁷⁸

Cette gélule résiste ainsi à l'écrasement si la gélule est mâchée ou écrasée avec un objet, et à l'extraction de par sa haute viscosité.

La propriété gélifiante empêche que le produit soit utilisé par voie nasale, ou injecté avec l'aide d'une seringue.

Par contre, dans les conditions normales d'utilisation, c'est-à-dire quand la gélule est ingérée, l'oxycodone est libérée lentement dans le tractus gastro-intestinal.³¹

Les études cliniques menées ont montré qu'une diminution significative de la douleur était observée avec ce produit, et une enquête menée auprès de 32 conseillers en toxicomanie montre que ce produit semble moins attractif pour le détournement (sur la base d'une description du produit, d'une photo du produit, des indications,..) que les produits alors sur le marché (Oxycodone à libération prolongée et immédiate, hydrocodone)^{179,180}.

¹⁷⁸ Napodano J. Buy Durect as visibility on Remoxy improves. September 11, 2012. <http://seekingalpha.com/article/858141-buy-durect-as-visibility-on-remoxy-improves>, consulté le 20 octobre 2015

¹⁷⁹ Alexander L, Mannion RO, Weingarten B, Fanelli RJ, Stiles GL. Development and impact of prescription opioid abuse deterrent formulation technologies, *Drug Alcohol Depend.* 2014; 138:1-6

¹⁸⁰ Stanos SP, Bruckenthal P, Barkin RL. Strategies to reduce the tampering and subsequent abuse of long-acting opioids: Potential risks and benefits of formulations with physical or pharmacologic deterrents to tampering. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(7):683-694

Une demande de mise sur le marché pour ce produit développé par Pain Therapeutics en collaboration avec King Pharmaceuticals a été refusée une première fois en 2008, la FDA demandant plus de données sur les études non-cliniques. Une deuxième demande d'autorisation a été redéposée en 2010, mais Pain et Pfizer (Pfizer ayant acquis la société King) ont annoncé en 2011 avoir reçu à nouveau une « complete response letter » de la FDA¹⁸¹, un courrier qui explique pour quelles raisons la demande a été refusée. Il semblerait que les raisons de ce refus soient essentiellement liées à la fabrication¹⁸².

Depuis, il semble que Pain Pharmaceuticals et Pfizer aient mis en place les études demandées par la FDA afin de répondre à cette « complete response letter ». Parmi ces études, les sponsors ont annoncé avoir réalisé une étude afin d'évaluer les propriétés « Tamper Resistant » du produit.

Pfizer s'étant retiré du partenariat, Pain prévoit de déposer une nouvelle demande d'autorisation à la FDA début 2016¹⁸³.

Oxecta®/Oxaydo® (oxycodone)

Comme nous l'avons vu un peu plus tôt, le laboratoire Acura Pharmaceuticals avait tout d'abord développé une spécialité d'oxycodone à libération immédiate, combinant à la fois des propriétés « Abuse-Deterrent » (combinaison avec la niacine et un agent irritant) et des propriétés « Tamper-Resistant » (combinaison avec un agent gélifiant). La demande d'autorisation de mise sur le marché ayant été refusée par la FDA en 2010, le laboratoire a travaillé sur une reformulation du produit, en retirant la niacine, dont l'usage était controversé par la FDA.

Cette formulation utilisant la technologie Aversion® (Acura pharmaceuticals), associe un agent gélifiant, et du lauryl sulfate de sodium comme agent irritant.

La présence de l'agent gélifiant permet d'éviter le détournement par voie nasale et injectable, et le lauryl sulfate de sodium irrite la muqueuse nasale si le produit est sniffé¹⁸⁴.

Cette technologie Aversion® est composée de deux sous-unités, la première étant composée d'un agent gélifiant (par exemple, un polymère tel que le polyéthylène oxyde), un agent irritant pour la muqueuse nasale (tel que lauryl sulfate de sodium) et un surfactant.

Cette sous-unité est recouverte d'un polymère insoluble qui empêche sa libération dans le tractus gastro-intestinal.

La deuxième sous-unité contient la molécule opiacée à libération immédiate, ici l'oxycodone.¹⁸⁵

¹⁸¹ DURECT. ORADUR® Technology. http://www.durect.com/wt/durect/page_name/oradur, consulté le 20 Octobre 2015

¹⁸² FDA. 21CFR314.110. Complete response letter to the applicant. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=314.110>, consulté le 20 octobre 2015

¹⁸³ DURECT. Remoxy®. http://www.durect.com/wt/durect/page_name/remoxy, consulté le 20 Octobre 2015

¹⁸⁴ Acura Pharmaceuticals. AVERSION® Technology. <http://acurapharm.com/platforms/aversion-technology>, consulté le 20 octobre 2015

Ainsi, lorsque le produit est administré dans les conditions normales d'utilisation (c'est-à-dire avalé), seule l'oxycodone est libérée.

Par contre, si le comprimé est mâché ou écrasé, les composés de la première sous-unité sont libérés, et vont alors exercer leurs propriétés gélifiantes et irritantes.

Le produit gélifiera au contact de la muqueuse nasale et des solvants d'extraction, limitant ainsi son détournement par les voies nasale et intraveineuse. L'action de l'agent irritant aura également une action limitante sur l'utilisation par voie nasale.

Ce produit a été approuvé par la FDA en 2011, et a depuis changé de nom en Oxaydo®, suite au transfert de l'autorisation de mise sur le marché à la société Egalet en Janvier 2015 ¹⁸⁶.

1.3 Récapitulatif

Le tableau ci-dessous présente les différentes spécialités disposant d'une autorisation de mise sur le marché qui ont été développées avec des propriétés résistantes au détournement. Attention, si ces produits ont été développés avec des propriétés résistantes au détournement (propriété gélifiante, ou encore résistance à l'écrasement...) tous n'ont pas revendiqué de propriétés « Abuse-deterrent » au moment de leur enregistrement.

¹⁸⁵ Emigh JF, Leech RL, Reddick AD, Spivey RJ. Methods and compositions for deterring abuse of orally administered pharmaceutical products. US Patent US2008/0152595. 26 June 2008

¹⁸⁶ FDA. Drug @ FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>

Spécialité	Principe(s) actif(s)	Technologie mise en place	Date d'AMM aux Etats-Unis	Date d'AMM au Canada	Date d'AMM en Europe	Société
Talwin Nx®	Chlorhydrate de Pentazocine + chlorhydrate de naloxone	Combinaison Agoniste/Antagoniste	1982	Non enregistré	Non enregistré	Sanofi
Suboxone®	Chlorhydrate de Buprénorphine + chlorhydrate de naloxone	Combinaison Agoniste/Antagoniste	2002	2007	2006	Reckitt-Benckiser
Targiniq®	Chlorhydrate d' Oxycodone + Chlorhydrate de naloxone	Combinaison Agoniste/Antagoniste	2014	2010	2008	Purdue Pharma (Mundipharma en Europe)
Embeda®	Sulfate de Morphine + chlorhydrate de naltrexone	Sequestration d'une molécule agoniste	2009	Non enregistré	Non enregistré	Alpharma King
Oxycontin® (reformulation)	Chlorhydrate d' Oxycodone	Résistance à l'écrasement + propriété gélifiante	2010	2011	Oxycontin reformulé n'est pas enregistré	Purdue Pharma
Oxaydo®	Chlorhydrate d'oxycodone	Molécule aversive + propriété gélifiante	2011	Non enregistré	Non enregistré	Egalet
Opana ER® (reformulation)	Oxymorphone	Résistance à l'écrasement	2011	Non enregistré	Non enregistré	Endo
Exalgo®	Chlorhydrate d'Hydromorphone	Résistance à l'écrasement + propriété gélifiante	2010	2010 (Jurnista®)	2004(Jurnista®)	Mallinckrodt/Janssen
Zohydro ER® (reformulation)	Bitartrate Hydrocodone	Propriété gélifiante	2015	Non enregistré	Non enregistré	Zogenix

Figure 23: Spécialités développées avec des formulations Abuse-deterrent et Tamper Resistant ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché.^{187,188 ;189,190}

Ce tableau montre que le nombre de médicaments développés (ou qui ont été reformulés) dans le but de réduire le détournement a augmenté aux Etats-Unis au cours des 6 dernières années.

On constate également que la plupart de ces spécialités enregistrées aux Etats-Unis ne sont pas encore enregistrées en Europe.

En plus de ces médicaments déjà sur le marché, il faut mentionner que de nombreux laboratoires travaillent sur le développement de médicaments résistants au détournement.

Certaines sociétés travaillent sur le développement d'un médicament opiacé en particulier, alors que d'autres travaillent sur le développement d'une technologie¹⁹¹. Nous pouvons par exemple citer la technologie DETERxTM, développée par Collegium Pharmaceuticals qui combine une substance active avec des acides gras et un composé cireux afin de former des microgranules qui seront contenus dans une gélule¹⁹². Ces microgranules sont résistants à l'écrasement et conservent leurs propriétés de libération contrôlée après manipulation.

De plus, lorsque le produit est chauffé (en vue d'un détournement par voie intraveineuse par exemple), la formulation se solidifie en refroidissant, limitant ainsi le remplissage d'une seringue.

Le produit NKTR-181® actuellement développé par la société Nektar Therapeutics propose une toute autre stratégie afin de lutter contre le détournement. En effet, la molécule opiacée est couplée à un polymère, ce qui limite le passage de ce conjugué à travers la barrière hémato-encéphalique, et donc l'action de la molécule opiacée sur le système nerveux central¹⁹³. Ce produit est actuellement en cours d'étude de phase 3.

Une recherche sur la base de données Pharmacircle¹⁹⁴ (Base de données fournissant des informations sur plus de 4400 technologies de libération modifiée) réalisée en août 2015 montre que 92 technologies revendiquant des propriétés de résistance au détournement sont actuellement en développement.

¹⁸⁷ Herry C, Monti A, Vauzelle-Kervroedan F, Oury P, Michel L. Reducing abuse of orally administered prescription opioids using formulation technologies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2013; 23(2):103-110

¹⁸⁸ Alexander L, Mannion RO, Weingarten B, Fanelli RJ, Stiles GL. Development and impact of prescription opioid abuse deterrent formulation technologies, *Drug Alcohol Depend*. 2014; 138:1-6

¹⁸⁹ FDA. Drug @ FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>

¹⁹⁰ Health Canada. Drug Product Database <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/newSearch-nouvelleRecherche.do?lang=eng>, consulté le 20 octobre 2015

¹⁹¹ Alexander L, Mannion RO, Weingarten B, Fanelli RJ, Stiles GL. Development and impact of prescription opioid abuse deterrent formulation technologies, *Drug Alcohol Depend*. 2014; 138:1-6

¹⁹² Collegium Pharmaceutical. DETERx® Technology Platform. <http://www.collegiumpharma.com/technology-platform/overview>, consulté le 20 octobre 2015

¹⁹³ NEKTAR. Platform Technologies. http://www.nektar.com/platform_technologies/technology_overview.html, consulté le 20 octobre 2015

¹⁹⁴ <http://www.pharmacircle.com/>

Parallèlement à ce développement de formulations résistantes au détournement, les autorités de santé nord-américaines ont travaillé ces dernières années sur la réglementation à mettre en place pour cadrer ces nouvelles formulations et leurs revendications.

2. Positionnement des autorités de santé - étude des requis en matière de formulations résistantes au détournement.

Il faut tout d'abord noter que de manière générale, le terme « Abuse-deterrent » est utilisé dans la littérature et dans la réglementation et désigne tout type de formulation qui a pour but de réduire le détournement (y compris les barrières physiques « tamper resistant »). Le terme « Abuse-deterrent » sera donc utilisé dans la suite de cet exposé comme un terme global, incluant à la fois les formulations avec un agent pharmacologique actif et les formulations avec une barrière physique.

La publication de requis réglementaires en terme de formulations « Abuse-deterrent » est très récente, et ne concerne pour le moment que les Etats-Unis et le Canada. En Europe, à ce jour, aucun projet de réglementation n'a été publié.

En janvier 2013, la FDA a publié un projet de réglementation afin d'aider l'industrie pharmaceutique à développer de nouvelles formulations de médicaments opioïdes avec des propriétés de résistance au détournement. Ce projet de réglementation a été publié sur le site internet de la FDA et soumis à la consultation auprès des patients, des industriels ou encore des institutions académiques.

Ce projet de réglementation a été publié sous forme définitive en avril 2015¹⁹⁵.

Ce document, qui s'intitule « Guidance for Industry : Abuse-Deterrent Opioids – Evaluation and Labeling » explique les recommandations actuelles de la FDA sur les études qui doivent être menées afin de démontrer les propriétés « Abuse-deterrent » d'un nouveau médicament. La FDA y explique également comment ces études seront évaluées par l'agence, et quelles revendications pourront être incluses dans l'information produit du médicament (« Product Monograph » and « Patient Leaflet »).

En effet, l'intérêt pour les laboratoires est que les propriétés « Abuse deterrent » de leur médicament soient reconnues par la FDA et qu'ils puissent les revendiquer, ceci étant un argument marketing fort dans le contexte actuel d'épidémie d'addiction aux opiacés.

Au Canada, un projet de ligne directrice a également été publié en janvier 2015. Ce document a été ouvert aux commentaires pendant 75 jours, il est maintenant en cours de revue par l'autorité de santé Canadienne (Health Canada).¹⁹⁶

¹⁹⁵ FDA. Guidance for industry: Abuse-Deterrent Opioids – Evaluation and Labeling. April 2015. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm334743.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

Ce document, appelé « Draft Guidance Document: Tamper-Resistant Formulations of Opioid Drug Product Submissions » est à destination des industriels qui souhaitent obtenir une autorisation de mise sur le marché pour un médicament opiacé formulé avec des propriétés « Abuse-deterrent », et qui souhaiteraient revendiquer ces propriétés.

Il faut noter qu'une réglementation spécifique pour les produits à base d'oxycodone est déjà en application dans l'état d'Ontario depuis janvier 2013. Cette réglementation a vu le jour après la mise sur le marché de la version « tamper-resistant » de l'Oxycontin® en 2011, appelée OxyNeo® au Canada¹⁹⁷.

Cette réglementation impose aux fabricants de médicaments à base d'oxycodone de démontrer les propriétés « Abuse-deterrent » de leur produit afin d'avoir le statut de médicament générique de l'OxyNeo® en Ontario (ceci conditionnant le droit de substitution, prix et le remboursement du médicament).

Le site internet du gouvernement canadien nous informe qu'un projet de loi qui viserait à rendre les propriétés « Abuse-deterrent » obligatoires pour les produits opiacés est également en réflexion au Canada. Une première proposition de loi a été publiée en 2015 pour les médicaments à base d'oxycodone. Les différentes parties prenantes (grand public, professionnels de santé, institution académiques, industries pharmaceutiques) ont pu faire des commentaires jusqu'en août 2015. Cette proposition de loi semble actuellement en cours de rédaction.

Ce sont ces deux réglementations Américaine et Canadienne que nous allons maintenant détailler.

2.1“US Guidance for Industry : Abuse-Deterrent Opioids - Evaluation and Labeling”- Avril 2015

Tout d'abord, il est utile de rappeler ce qu'est une “guidance”, que nous pouvons traduire par « ligne directrice » en français. Les lignes directrices reflètent l'état d'esprit de la FDA à un moment donné, sur un sujet spécifique.¹⁹⁸ Elles délivrent les recommandations de la FDA, à destination de l'industrie pharmaceutique. Ces recommandations n'ont toutefois pas de caractère obligatoire.

En préambule de ce document, il est expliqué que la science des formulations « Abuse-deterrent » étant relativement récente, les méthodes analytiques, statistiques et cliniques mises au point pour évaluer les propriétés « Abuse deterrent » de ces formulations sont susceptibles d'évoluer. Le développement de telles formulations étant à ses prémices, la FDA entend mener une évaluation

¹⁹⁶ Health Canada. Consultation on the Draft Guidance Document: Tamper-Resistant Formulations of Opioid Drug Product Submissions. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/drug-medic/consult_draft_guid_opioid_ebauche_Id-eng.php, consulté le 20 octobre 2015

¹⁹⁷ Health Canada. Notice of Decision for OXYNEO®. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/nd_ad_2012_oxyleneo_141379-eng.php, consulté le 20 octobre 2015

¹⁹⁸ FDA. Guidance (Drugs). <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>, consulté le 20 octobre 2015

flexible et adaptée à chaque produit. De plus, la FDA encourage vivement les industriels à se rapprocher d'elle dès le début du développement afin de pouvoir les conseiller au mieux sur les études à mener pour démontrer les qualités « Abuse-deterrent » d'une formulation.

La FDA précise aussi que s'il est critique à l'heure actuelle de combattre le problème de l'abus de médicaments opioïdes, il est néanmoins important que des médicaments opioïdes sans propriété « Abuse-deterrent » restent sur le marché, pour être utilisés dans des cas cliniques bien précis. Par exemple, les patients âgés souffrant de dysphagie (difficulté à avaler) ont besoin d'avoir à leur disposition des médicaments anti douleurs qu'ils peuvent écraser ou dissoudre dans de l'eau.

Ce point est très important à souligner, car de nombreuses voix s'élèvent à l'heure actuelle aux Etats-Unis et réclament que les propriétés « Abuse-deterrent » soient un requis pour tous les médicaments opiacés.¹⁹⁹

Nous allons maintenant voir comment le guideline décrit ensuite les études pré-marketing (2.1.1) et post-marketing (2.1.2) à conduire afin d'évaluer les propriétés « Abuse-deterrent » d'un produit. Enfin, nous verrons quelles informations concernant les propriétés « Abuse-deterrent » peuvent être incluses dans l'information du produit (2.1.3)

2.1.1 Les études pré-marketing

De manière générale, l'évaluation d'une formulation « Abuse-deterrent » doit prendre en compte les différentes voies de détournement connues du produit ou de produits similaires, et anticiper le fait qu'empêcher une voie de détournement peut inciter les usagers à se rabattre sur une autre voie.

Par exemple, si un produit est connu pour être détourné par voie nasale et intraveineuse, empêcher son usage par voie nasale sans développer de barrière contre la voie intraveineuse risque d'inciter les usagers à utiliser exclusivement la voie intraveineuse, qui présente plus de risques associés.

Trois types d'études pré-marketing sont détaillés dans cette ligne directrice. Il est fortement conseillé d'inclure ces trois types d'études dans les programmes de développement d'un produit avec des propriétés « Abuse-deterrent ».

Il peut cependant y avoir des exceptions, par exemple, évaluer la résistance à l'écrasement n'aura pas d'intérêt à être réalisé pour un produit qui contient une association agoniste/antagoniste.

On peut classer ces études pré-marketing en 3 catégories :

- **catégorie 1 : manipulations *in-vitro* en laboratoire et études d'extraction**

¹⁹⁹ Simon K, Worthy SL, Barnes MC, Tarbell B. Abuse-deterrent formulations: transitioning the pharmaceutical market to improve public health and safety. *Ther Adv Drug Saf.* 2015; 6(2): 67–79

- **catégorie 2 : études pharmacocinétiques**
- **catégorie 3 : études cliniques du potentiel d'abus**

Les résultats des études de catégorie 1 vont influencer le design des études de catégories 2 et 3, en suggérant des méthodes de manipulations qui induiraient une libération accrue de la molécule opiacée.

Les résultats des études de catégorie 2 vont déterminer le besoin de réaliser des études de catégorie 3 et vont influencer le design et le but de ces études.

La manière dont le produit est détourné, ainsi que les résultats obtenus sur le médicament comparateur seront à prendre en compte dans l'analyse des résultats.

Nous allons maintenant voir plus en détail ce que la FDA attend de ces études pré-marketing.

2.1.1.1 Etudes de catégorie 1 : manipulations in-vitro en laboratoire et études d'extraction

Le but de ces études va être d'évaluer la facilité avec laquelle les propriétés « Abuse-deterrent » d'un médicament peuvent être altérées. Ces études sont très importantes pour comprendre les caractéristiques d'une formulation et ses performances.

Ces études *in-vitro* doivent évaluer les différentes manières par lesquelles le médicament peut être détourné, que ce soit avec des moyens mécaniques plus ou moins sophistiqués ou de manière chimique. Le but de ces études est de manipuler le produit jusqu'à perdre les propriétés « abuse-deterrent » du médicament.

La facilité à écraser, couper, gratter ou encore moudre le comprimé en utilisant des outils tels que des cuillères, des cutters ou moulins à café doit être évaluée.

La durée de la manipulation, la facilité à altérer la forme pharmaceutique avec ces différents outils sera évaluée.

A la suite de chaque manipulation, il est conseillé de mesurer la distribution de la taille des particules obtenues, la taille des particules pouvant avoir un impact sur le taux d'extraction de la molécule opiacée.

L'effet du froid et de la chaleur sur ces différentes manipulations doit également être étudié.

Pour ces études physiques, le produit doit être comparé avec un comparateur approprié. Ce comparateur peut être un produit commercialisé contenant la même substance active, à libération prolongée ou immédiate.

Des études d'extraction et de solubilité doivent être ensuite réalisées sur le produit manipulé, afin d'évaluer si un des composés de la formulation peut être solubilisé et extrait, provoquant la perte des propriétés « Abuse-deterrent » du produit.

Ces résultats sont comparés avec ceux obtenus à partir du produit sous forme intacte et du comparateur ayant subi la même manipulation.

Pour l'extraction, il est conseillé de tester un grand nombre de solvants disponibles facilement, tels que l'eau, du vinaigre, de l'éthanol, de l'isopropanol, de l'acétone... Les effets du temps, de la température, du pH et de l'agitation lors de l'extraction doivent également être étudiés.

Ces études nous permettent de déterminer quelles manipulations peuvent altérer les propriétés « Abuse-deterrent » d'un produit.

Ces tests doivent donc être réalisés pour tous types de produits revendiquant des propriétés « Abuse-deterrent ».

A ceux-là viennent s'ajouter d'autres tests spécifiques de la voie de détournement attendue du produit.

Par exemple, si on s'attend à ce qu'un produit soit détourné par la voie intraveineuse, il faut évaluer la quantité d'opioïde qu'on retrouve dans une seringue après extraction et remplissage d'une seringue. On comparera les résultats trouvés pour le produit intact et manipulé, avec le comparateur intact et manipulé, après extraction dans des volumes de solvant variant de 5 à 10mL, à température ambiante ou à 90°C, et avec et sans agitation. Les quantités d'opioïdes extraites, les volumes de solutions collectés et la viscosité des solutions obtenues seront évalués.

Pour un produit qui est susceptible d'être fumé, il faudra évaluer la concentration en molécule opiacée dans la fumée ou la vapeur obtenue après avoir fait brûler ou vaporiser le produit.

La facilité à remplir une seringue avec les solutions et à en expulser son contenu à travers une aiguille sera également évaluée (test appelé « syringeability » en anglais).

Les résultats obtenus pour chaque test, comparés avec ceux obtenus pour le comparateur, permettront d'orienter le design des études de catégorie 2.

2.1.1.2 Etudes de catégorie 2 : études pharmacocinétiques

Ces études pharmacocinétiques servent à comprendre les propriétés *in-vivo* de la formulation étudiée, en comparant les profils pharmacocinétiques du produit intact et du produit manipulé à travers plusieurs voies d'administration. En comparant ces deux profils, on pourra par exemple évaluer si les propriétés de libération contrôlée sont maintenues après manipulation du produit.

Ces profils seront également comparés aux profils pharmacocinétiques du comparateur intact et manipulé à travers les mêmes voies d'administration.

Le profil pharmacocinétique du produit manipulé sera donc étudié. Les méthodes de manipulation utilisées seront définies grâce aux études de catégorie 1. Par

exemple, si les études de catégorie 1 ont montré que c'est le fait de broyer le médicament avec une tasse qui permet de libérer la plus grande quantité d'opioïdes, on utilisera ce moyen mécanique pour manipuler le produit avant les études de catégorie 2.

Les voies d'administration étudiées sont produits-dépendantes, et vont dépendre des voies par lesquelles le produit ou les produits similaires sont habituellement détournés.

De manière générale, le profil pharmacocinétique du produit pris par voie orale est toujours étudié. Pour cela, l'étude est réalisée chez des volontaires sains, à qui de la naltrexone est administrée en parallèle, qui vient bloquer les effets pharmacologiques des molécules opioïdes.

Dans certains cas, il peut être intéressant d'étudier le profil pharmacocinétique du produit suite à une administration par voie nasale. Dans ce cas, l'étude est réalisée chez des sujets qui ont une expérience de l'usage de drogues par voie nasale.

Les paramètres pharmacocinétiques qui doivent être mesurés dans ces études de catégorie 2 sont les suivants :

- Concentration maximum en molécule opiacée dans le plasma (C_{max})
- Temps auquel on atteint cette concentration maximale (T_{max})
- Aire sous la courbe (AUC), (intégration de la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps), qui permet de définir la biodisponibilité du médicament.²⁰⁰
- Temps pour lequel la moitié de la dose est éliminée (T_{1/2})

Les effets de la nourriture et de l'alcool sur les paramètres pharmacocinétiques de la formulation intacte et manipulée doivent également être étudiés.

Dans le cas des formulations associant une molécule agoniste et une molécule antagoniste, le profil pharmacocinétique de la molécule antagoniste doit également être étudié, et ce lorsque le produit est intact et manipulé.

La guidance précise qu'il peut être possible de collecter ces résultats pharmacocinétiques au cours des études cliniques de catégorie 3.

2.1.1.3 Etudes de catégorie 3 : études cliniques du potentiel d'abus

Ces études cliniques ont pour but d'évaluer l'impact des formulations qui se revendiquent « Abuse-deterrent » sur le détournement des produits.

²⁰⁰ Millet B, Vanelle JM, Benyaya J. Paramètres pharmacocinétiques du médicament et rappel de quelques paramètres statistiques. Prescrire les Psychotropes

Les études doivent être préférentiellement randomisées, en double-aveugle, versus placebo et versus un comparateur positif. Si le produit testé est un produit à libération immédiate, le contrôle positif doit être une forme à libération immédiate du même opiacé. Si le produit testé est un produit à libération contrôlée, le contrôle positif doit être une forme à libération immédiate ou à libération contrôlée du même opiacé.

Ces études sont menées sur une population de sujets qui sont usagers récréatifs de drogues. Ces sujets doivent avoir déjà utilisé la voie d'administration étudiée. Cependant, ils ne doivent pas être dépendants et ne doivent pas suivre un traitement contre leur addiction.

Dans certains cas seulement, l'étude clinique pourra être menée chez des sujets dépendants, par exemple, dans le cas où le médicament testé contient une molécule antagoniste. En effet, l'étude pourra donner, en plus des informations sur l'attirance des sujets pour le produit, des informations sur la capacité de la molécule antagoniste à provoquer le sevrage.

Afin d'écartier les sujets qui sauraient distinguer le produit test du placebo, une phase de pré-qualification est mise en place en amont. Cette phase de pré-qualification permet d'améliorer la puissance de l'étude à établir une différence entre les effets « Abuse-deterrent » de deux traitements (c'est-à-dire son aptitude à obtenir des résultats significatifs).

Puisque les sujets sont familiers des produits et substances étudiés, il est également conseillé d'utiliser la technique de « double-dummy ». Cette technique permet de maintenir l'aveugle lorsque les deux produits étudiés ne se présentent pas sous la même forme.

Comme expliqué précédemment, l'effet « Abuse-deterrent » d'un produit doit être comparé à celui d'un comparateur positif, lui-même comparé à un placebo.

Si le produit test est un médicament opiacé à libération immédiate, le comparateur sera également un produit à libération immédiate contenant la même molécule opioïde.

Si le produit test est un médicament opiacé à libération prolongée, le comparateur sera un produit à libération immédiate ou prolongée contenant la même molécule.

S'il n'y a pas déjà un produit sur le marché contenant la même substance active, le comparateur sera un médicament opiacé qui est susceptible d'avoir les mêmes effets pharmacodynamiques. Dans ce cas, le choix du comparateur doit être discuté avec la FDA. Il n'est pas mentionné que le comparateur doit avoir lui-même des propriétés « Abuse-deterrent ».

La sélection des voies d'administration qui seront étudiées doit se baser sur des données épidémiologiques montrant quelles voies sont préférentiellement utilisées pour le détournement d'usage. Pour les études sur de nouvelles molécules, il faut étudier les voies utilisées pour le détournement de produits similaires, et faire valider les voies d'administration sélectionnées par la FDA.

Pour chaque voie d'administration étudiée, le produit test et le comparateur seront manipulés avec la méthode qui permet la plus grande libération d'opioïde, et qui aura été démontrée par les études de catégorie 1. On va donc, par exemple, fournir aux sujets un comprimé (produit test ou comparateur) qui aura été au préalable écrasé à l'aide d'une tasse, si c'est cette voie de manipulation qui a été retenue durant les études de catégorie 1 comme étant celle qui altère le plus les propriétés « Abuse-deterrent » du produit.

Le critère principal pour déterminer si les propriétés « Abuse-deterrent » du produit ont une action sur le détournement sera l'attirance du sujet pour ce produit (« drug liking »)

Cette notion de « drug liking » étant subjective, elle sera évaluée grâce à des échelles visuelles analogiques.

Les critères secondaires de l'étude pourront être, par exemple : la volonté d'utiliser à nouveau ce produit, ou encore l'intensité des effets psychoactifs.

Les effets suivants seront également reportés : somnolence, nausées, baisse de vigilance, et si la voie nasale est utilisée, irritation intra-nasale, brûlure, sensation de nez bouché, douleur faciale...

2.1.2 Les études post-marketing, études de catégorie 4

Nous venons de voir que le but de ces études pré-marketing est d'évaluer les propriétés « Abuse-deterrent » d'une nouvelle formulation.

Cependant, ces études pré-marketing ne permettent pas de prédire quels seront les impacts de la nouvelle formulation sur le détournement réel.

En effet, il n'existe pas à ce jour de corrélation entre des résultats in vitro ou cliniques et l'impact réel sur le détournement.

Le but des études post-marketing, décrites par la FDA, est donc de déterminer si la commercialisation de cette formulation a un impact significatif sur le détournement, le mésusage, et les risques associés (addiction, overdoses, décès...).

Les protocoles de ces études de catégorie 4 devront être soumis à la FDA pour revue. Dans le cadre de ces études observationnelles, on utilise des critères qui évaluent de manière significative l'impact de la formulation sur le mésusage, l'abus, le nombre de décès, le nombre d'overdoses.

Ces études évaluent le détournement de manière générale et selon des voies d'administration spécifiques (intraveineuse, nasale...).

2.1.3 Modification de l'information produit

Le fait d'inclure une information sur les propriétés « Abuse-deterrent » d'un médicament dans son information produit permet d'en informer les professionnels de santé, les patients et le grand public.

C'est pourquoi la FDA encourage les industriels à proposer une information produit qui reflète les résultats des tests pré-marketing et post-marketing réalisés.

Toutefois, la FDA précise que si l'information produit doit mentionner les propriétés « Abuse-deterrent », elle doit également mentionner que le détournement reste toujours possible.

Si les études pré-marketing ont pu démontrer que l'on s'attend à ce que les propriétés « Abuse-deterrent » d'un produit conduisent à une réduction du détournement, ces informations doivent figurer dans l'information produit.

Lorsque les résultats des études post-marketing seront disponibles, et s'ils démontrent une réduction significative du détournement par une ou plusieurs voies d'administration, ces données devront alors être ajoutées dans l'information produit.

Dans le cas contraire, si les résultats des études post-marketing ne parviennent pas à démontrer que les propriétés « Abuse-deterrent » du produit ont un impact significatif sur le détournement, la FDA pourra demander une révision de l'information produit.

La guideline insiste sur le fait que l'information produit sur les propriétés « Abuse-deterrent » sera fonction du type d'études réalisées (catégories 1 à 4) et des résultats obtenus.

Les éléments clés des études doivent être inclus dans l'information produit. Les études de catégories 1 peuvent être décrites de manière succincte, en revanche, le design et les résultats des études de catégories 2 et 3 doivent être explicités, incluant les critères des études, afin de supporter des revendications claires sur les propriétés « Abuse-deterrent » du médicament.

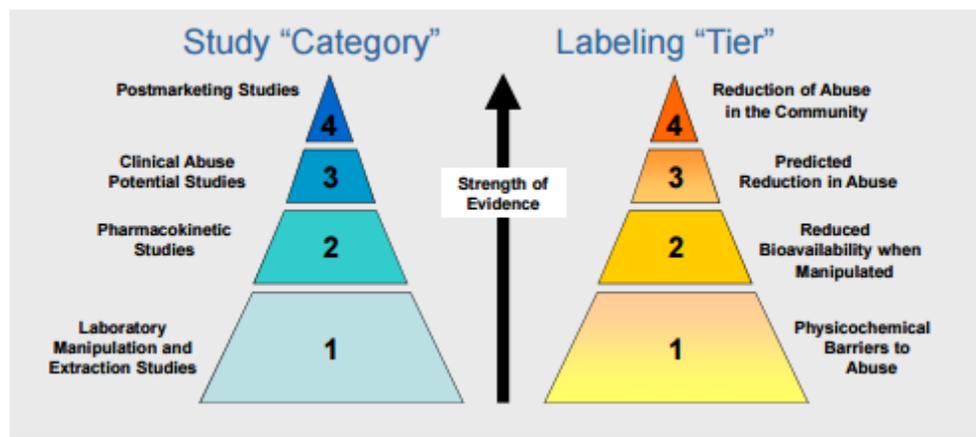


Figure 24: études à réaliser et revendications autorisées dans l'information produit du médicament²⁰¹

²⁰¹ Calderon SN, Tolliver JM, Klein M. FDA abuse deterrence guidance. Assessing new technologies. Poster presented at CPDD 76th Annual Scientific Meeting, June 14-19, 2014

Les revendications autorisées dans l'information produit seront donc fonction du niveau d'études réalisées. Au plus on aura réalisé d'études sur le potentiel de réduction du détournement du médicament, au plus le produit pourra revendiquer avoir démontré les propriétés « Abuse-deterrent ».

A ce jour, seuls trois produits (Oxycontin®, Targiniq®, Embeda®) ont obtenu de la FDA d'inclure des propriétés « Abuse-Deterrent » dans leur information produit.

2.2 “Canadian draft guidance document: Tamper Resistant formulations of opioid drug product submission”- Janvier 2015

Ce projet de guidance est à destination des industriels cherchant à obtenir une autorisation de mise sur le marché au Canada pour un médicament présentant des propriétés « Abuse-deterrent » ; et qui souhaitent revendiquer ces propriétés dans l'information produit du médicament.

Cette guidance présente de grandes similitudes avec la guidance américaine que nous venons de détailler. La seule exception concerne les études post-marketing qui ne semblent pas être demandées au Canada.

Cette réglementation est à suivre dans le cadre de nouvelles demandes de mise sur le marché pour un médicament princeps ou un générique, ou dans le cadre de variations pour ajouter des propriétés « abuse-deterrent » à un produit déjà enregistré.

Il est mentionné que la description des propriétés « Abuse-deterrent » dans l'information produit du médicament doit être supportée par des études appropriées, telles que études de manipulation in-vitro et tests d'extraction, études pharmacocinétiques et études cliniques démontrant une réduction de l'attirance pour le produit (« drug liking »). De plus, les excipients conférant les propriétés « abuse-deterrent » devront être mentionnés dans l'information produit.

Le design de ces études in-vitro, pharmacocinétiques et cliniques sera basé sur le type de détournement attendu.

3. Exemple de la mise sur le marché d'Oxycontin® reformulé aux Etats-Unis et impacts sur le détournement

Nous allons maintenant détailler l'exemple de l'Oxycontin®, médicament à base d'oxycodone qui a été reformulé avec des propriétés résistantes au détournement.

Nous verrons dans un premier temps comment ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis, et quelles études ont été réalisées pour y parvenir. Enfin, nous essaierons de faire le bilan des conséquences de cette reformulation sur le détournement réel.

3.1 Enregistrement

En mai 2010, le laboratoire Purdue Pharma, qui commercialisait Oxycontin® depuis 1995, a obtenu une autorisation de mise sur le marché par la FDA pour une nouvelle formulation d'Oxycodone à libération prolongée²⁰². Ce nouveau produit a alors remplacé l'ancienne formulation, qui a été retirée du marché.

Le but de cette reformulation était de fournir un médicament moins attrayant pour les usagers, l'Oxycontin® étant justement un des médicaments opiacés les plus détournés aux Etats-Unis.

Il faut savoir que les travaux de reformulation avaient commencé dès 2001, et qu'une première demande d'autorisation de mise sur le marché pour cette reformulation avait été déposée en 2007 auprès de la FDA, mais avait été refusée, par manque de données sur les propriétés « Abuse deterrent ».

En 2009, le laboratoire Purdue Pharma a donc déposé une nouvelle demande d'autorisation sur le marché, mais cette fois en versant au dossier les résultats des nombreuses études pré-marketing réalisées sur cette nouvelle formulation.

L'évaluation de cette nouvelle demande s'est conclue par une évaluation positive en 2010, avec comme condition de mener des études post-marketing afin de déterminer les impacts réels du produit sur l'abus et le mésusage²⁰³.

Tout au long du développement, le laboratoire a bénéficié de l'avis de la FDA sur différents aspects du développement²⁰⁴. En effet, il faut savoir qu'au moment du développement, la FDA n'avait pas encore publié le projet de ligne directrice sur les opiacés « Abuse-deterrent ».

Dans un premier temps, le laboratoire n'a pas revendiqué les propriétés « Abuse-deterrent » de son médicament dans son information produit. Ce n'est qu'en avril 2013 que Purdue Pharma a fait une demande de révision de son information produit. Pour cela, le laboratoire a fourni à la FDA les résultats des études post-marketing conduites depuis la mise sur le marché du produit 3 ans plus tôt.²⁰⁵

3.2 Développement du produit

Cette nouvelle formulation se présente sous forme de comprimés, d'apparence identique à l'ancienne formulation, et contenant un excipient, l'oxyde de polyéthylène, un polymère qui confère les propriétés de libération prolongée.

²⁰² FDA. Drug @ FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>

²⁰³ FDA. Oxycontin® NDA approval.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2010/022272s000ltr.pdf, consulté le 20 octobre 2015

²⁰⁴ FDA Advisory committee on reformulated Oxycontin, Public session, September 24, 2009.

<http://www.fda.gov/downloads/Adviso...rugsAdvisoryCommittee/UCM249272.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

²⁰⁵ FDA. Oxycontin® Supplement approval.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2013/022272Orig1s014Ltr.pdf, consulté le 20 octobre 2015

Les comprimés sont très difficiles à casser, ceci grâce à l'oxyde de polyéthylène ainsi qu'au procédé de compression des comprimés qui est combiné à un traitement par la chaleur.²⁰⁶

Le but d'obtenir des comprimés durs et résistants à l'écrasement est d'éviter leur détournement par voie orale (perte des propriétés de libération prolongée par écrasement et mise à disposition rapide de la totalité de la dose d'opioïde), par voie nasale), et même par voie injectable, puisque les comprimés sont souvent écrasés avant d'être injectés.

L'oxyde de polyéthylène va également conférer aux comprimés des propriétés gélifiantes au contact de solvants, rendant l'oxycodone difficilement extractible⁹.

Nous allons maintenant voir les différentes études menées par Purdue Pharma sur ce produit, et présentées à la FDA, afin de démontrer ses propriétés « Abuse-deterrent ».

Etudes in-vitro

Le but de ces études était d'évaluer avec quelle facilité les potentielles propriétés « Abuse-deterrent » de la nouvelle formulation pouvaient être altérées.

Un des points négatifs de l'ancienne formulation étant que le produit perdait sa propriété de libération prolongée lorsqu'il était écrasé ou mâché, un des buts de ces études était de s'assurer que la nouvelle formulation conservait cette propriété après manipulation.²⁰⁷

Pour la conduite de ces études, l'Oxycontin® reformulé a été comparé à l'Oxycontin® ancienne formulation.

Le tableau ci-dessous décrit les études qui ont été réalisées en laboratoire, et qui reproduisent le comportement des usagers face à l'Oxycontin®.

La simulation des voies orale, nasale, rectale, pulmonaire et intraveineuse est étudiée.

Ces études ont également reproduit des situations de mésusage, par exemple quand le patient mâche le comprimé avant de l'avalier, ou encore quand il avale le comprimé avec un usage concomitant d'alcool.

²⁰⁶ McGinity JW, Zhang F. Hot-melt extrudable pharmaceutical formulation. US Patent US6, 488, 963, 3 December 2002.

²⁰⁷ FDA. Office Director memo – Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 022272Orig1s014. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/022272Orig1s014ODMemo.pdf, consulté le 20 octobre 2015

	Route	Physical	Chemical	How we tested in the lab
Abuse	Oral	Intact		N/A
		Crush		Manipulation of tablets via manual and electrical tools
		Crush	Extract	API extraction in small volume of different solvents
	Nasal	Crush		API extraction in small volume
	Rectal	Crush	Extract	API extraction in small volume
	Smoke	Crush, vaporize		API extraction via vaporization
	Inject	Crush	Extract	Syringability and injectability
Patient error	Oral	Crush		Manipulation of tablets via multiple manual tools
		Intact	Swallow with alcohol	Dissolution in ethanol and simulated gastric fluid

Figure 25 : tests in-vitro réalisés par le laboratoire Purdue Pharma sur les deux formulations d'Oxycontin®, qui recréent des situations d'abus et de mésusage²⁰⁸

Les paramètres suivants ont été étudiés⁶¹ :

- La taille des particules obtenues après que le comprimé ait été écrasé à l'aide de différents outils de la vie courante (16 outils ont été testés), tels que cuillère, moulin à café, cutters.
L'action des 16 outils sur l'Oxycontin® ancienne formulation a transformé le comprimé en une fine poudre, alors que l'Oxycontin® reformulé n'a pu être écrasé que par 4 outils sur 16, et dans ces cas, le comprimé a été transformé en grosses particules. (voir figure 26 ci-dessous)
- L'extraction de la substance active à partir de la poudre fine ou des fragments obtenus a ensuite été étudiée. Pour cela, différents solvants et des températures différentes ont été évalués. Les résultats ont montré que les petites particules libèrent la substance active plus rapidement que les grosses particules, et donc que la libération de substance active à partir de l'Oxycontin® reformulé est plus lente, et ce quel que soit le solvant étudié.
- La dissolution du comprimé intact dans l'éthanol a été étudiée, et a montré que l'alcool n'a pas d'effet sur la libération d'oxycodone.
- La capacité à aspirer le produit avec une seringue a été évaluée. Pour cela ; la quantité d'oxycodone que l'on retrouve dans la seringue après extraction a été mesurée, ainsi que le volume de solution qui peut être aspiré à travers

²⁰⁸ FDA Advisory committee on reformulated Oxycontin, Public session, September 24, 2009.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittee/UCM249272.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

une aiguille. De la même manière, la capacité à injecter le produit a été évaluée. Les résultats ont montré qu'il était difficile de remplir une seringue avec une solution d'Oxycontin® reformulé. Ces résultats sont dus aux propriétés gélifiantes de cette nouvelle formulation en présence de solvant. (voir *figure 26* ci-dessous)

- Enfin, l'extraction d'oxycodone après vaporisation a été mesurée, et a montré que la quantité de substance active extraite après vaporisation était très faible, et ce pour les deux formulations. En effet, la température de vaporisation de l'oxycodone est proche de celle à laquelle l'oxycodone se décompose.



Figure 261: Comprimés d'Oxycontin® ancienne formulation et nouvelle formulation après écrasement, et aspect de la solution obtenue.²⁰⁹

La FDA a évalué que, de manière générale, la manipulation de l'Oxycontin reformulé était plus difficile, comparée à la manipulation de l'Oxycontin® ancienne formulation.

De par les caractéristiques physico-chimiques du produit, on s'attend à ce que le détournement par voie intranasale et intraveineuse soit plus difficiles.²¹⁰

²⁰⁹ Popular Science. How do you make a painkiller addiction-proof? www.popsci.com/science/article/2013-05/science-un-crushable-oxycontin, consulté le 20 octobre 2015

²¹⁰ FDA. Office Director memo – Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 022272Orig1s014. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/022272Orig1s014ODMemo.pdf, consulté le 20 octobre 2015

Etudes des paramètres pharmacocinétiques²¹¹

Les paramètres pharmacocinétiques standards (Tmax, Cmax, AUC) des comprimés intacts et manipulés, de l'Oxycontin® ancienne formulation et de l'Oxycontin® nouvelle formulation ont été comparés.

Les objectifs de ces études étaient les suivants :

- démontrer la bioéquivalence des deux formulations
- démontrer la résistance des propriétés de libération contrôlée après manipulation puis administration par voie orale
- démontrer la résistance des propriétés de libération contrôlée après manipulation puis administration par voie nasale

Les tests réalisés ainsi que les résultats observés sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Objectif de l'étude	Tests	Résultats
Démontrer la bioéquivalence des deux formulations	Administration orale des deux formulations suivie de la mesure de la concentration plasmatique	- Aires sous la courbe similaires pour les deux formulations - Tmax de la forme reformulée deux fois plus long que l'ancienne formulation (4,5h versus 2,5h)
Démontrer la résistance des propriétés de libération contrôlée après manipulation puis administration par voie orale	Les comprimés sont mâchés (normalement et vigoureusement) et écrasés mécaniquement	- mâchage normal altère les propriétés de libération contrôlée des deux formulations, mais la nouvelle formulation conserve un Tmax allongé - mâchage vigoureux altère les propriétés de libération contrôlée des deux formulations, et les paramètres AUC, Tmax et Cmax sont similaires pour les deux formulations - broyage manuel des comprimés (mortier)

²¹¹ FDA. Office Director memo – Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 022272Orig1s014. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/022272Orig1s014ODMemo.pdf, consulté le 20 octobre 2015

		altère les propriétés de libération contrôlée de l'ancienne formulation mais pas de la nouvelle formulation
démontrer la résistance des propriétés de libération contrôlée après manipulation puis administration par voie nasale	Les comprimés sont écrasés mécaniquement puis insufflés	-on obtient un Tmax plus élevé et un Cmax plus faible avec la nouvelle formulation par rapport à l'ancienne formulation

Les conclusions de ces études sont que la nouvelle formulation d'Oxycontin® semble plus résistante à certaines manipulations qu'à d'autres. Par exemple, le fait de mâcher vigoureusement le comprimé reformulé lui fait perdre les propriétés de libération prolongée.

De ce fait, la FDA a conclu que l'impact de cette nouvelle formulation sur le détournement par voie orale ne peut pas être prédit grâce à ces études.

Etudes cliniques²¹²

Le but de ces études était d'évaluer l'attractivité de ces deux formulations manipulées pour des sujets ayant l'habitude d'utiliser des médicaments opiacés à des fins récréatives et d'évaluer leur ressenti.

Deux critères ont été mesurés :

- l'attractivité du produit suite à l'administration du produit manipulé par voie nasale
- l'irritation nasale et ingestion totale ou non de la dose présentée.

Les résultats de ces études cliniques sont venus renforcer les résultats des études précédentes, à savoir que l'Oxycontin® reformulé a des propriétés physico-chimiques susceptibles de diminuer l'abus par voie nasale.

En effet, l'Oxycontin® reformulé semble moins attirant pour les usagers inclus dans l'étude que l'Oxycontin® ancienne formulation.

Etudes post-marketing²⁰²

En 2013, Purdue Pharma a soumis à la FDA des données issues de 11 études post-marketing.

Les objectifs de ces études étaient les suivants :

-comparer les taux d'abus et résultantes de ces abus (overdoses, hospitalisations, décès...) entre les deux formulations d'Oxycontin®

²¹² FDA. Office Director memo – Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 022272Orig1s014. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/022272Orig1s014ODMemo.pdf, consulté le 20 octobre 2015

- comparer les nombres d'effets secondaires et d'erreurs thérapeutiques entre les deux formulations d'Oxycontin®
- comparer les nombres d'exposition accidentelle à ces deux formulations

Purdue Pharma a également conduit d'autres études dans le but d'évaluer l'impact du produit reformulé sur un certain nombre de critères, qui semblent étroitement liés au détournement du médicament, tels que :

- données sur le « doctor shopping »
- prix d'Oxycontin® sur le marché noir (bon indicateur de l'intérêt porté au produit)
- discussions sur ce sujet retrouvées sur des forums internet.

Ces données ont démontré que l'introduction d'Oxycontin® reformulé a résulté en une diminution du mésusage et de l'abus du produit, ainsi que des conséquences qui en découlent. En particulier, les études ont montré :

- une diminution des taux et de la fréquence du détournement d'Oxycontin® : la prévalence de l'abus de la nouvelle formulation était de 49% plus faible que la prévalence de l'abus de l'ancienne formulation ; et la fréquence d'abus de la nouvelle formulation (7,5 jours/30 jours) était significativement plus faible que la fréquence d'abus de l'ancienne formulation (10,75 jours/30jours).
- une diminution du détournement par les voies autres que la voie orale : la prévalence de l'abus par une voie autre que la voie orale était de 18,1% avec l'ancienne formulation et de 4,8% avec la nouvelle formulation.
- une diminution des cas de surdosages (volontaires ou involontaires) et des reports d'effets secondaires liés à l'Oxycontin®²¹³.

Labelling

Au vu des résultats de ces différentes études *in-vitro*, pharmacocinétiques, cliniques et post-marketing, la FDA a autorisé en 2013 le laboratoire à faire mention de ces propriétés « Abuse-deterrent » dans l'information produit d'Oxycontin®.

L'information produit a donc été modifiée, et contient maintenant une description des différentes études ayant été conduites²¹⁴.

Les conclusions de ces études ainsi que les effets attendus du produit sur le détournement sont également décrits, à savoir :

- les résultats des études *in vitro* laissent penser que le détournement par injection semble difficile,

²¹³ Citizen petition. 2012. <http://www.hpm.com/pdf/blog/FDA-2012-P-0760.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

²¹⁴ FDA. Oxycontin® Product Information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022272Orig1s014lbl.pdf, consulté le 20 octobre 2015

-les résultats des études *in vitro* ainsi que les études cliniques laissent penser que le détournement sera difficile par voie nasale.

Il est toutefois mentionné que le détournement par ces voies, ainsi que par la voie orale, reste toujours possible

3.3 Conséquences réelles sur le détournement

Très rapidement après la mise sur le marché de l'Oxycontin® reformulé, Butler et al²¹⁵ en ont évalué les conséquences en se basant sur les données de 140 000 usagers, obtenues via le programme NAVIPPRO.

Cette étude a comparé des données obtenues un an avant que l'Oxycontin® reformulé soit sur le marché à des données obtenues un an et demi après.

On constate que l'Oxycontin® reformulé est détourné 41% moins souvent que la forme non reformulée.

L'abus par une voie autre qu'orale (intraveineuse, nasale, inhalée) a diminué de 66%, et de 17% par voie orale

La proportion d'usagers ayant utilisé ce médicament en dehors du cadre thérapeutique au cours des 30 derniers jours est passé de 28% à 12% après la reformulation, soit une réduction plus que de moitié.

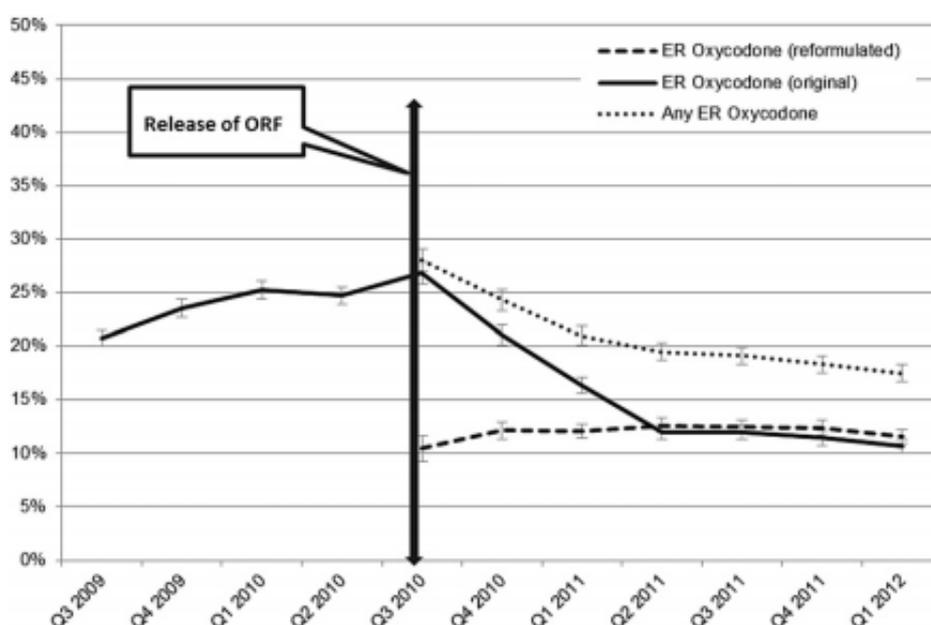


Figure 27: Prévalence de l'abus d'Oxycontin® avant et après la reformulation au cours des 30 derniers jours parmi des individus rapportant l'abus de médicaments opioïdes²¹⁶

²¹⁵ Butler SF, Cassidy TA, Chilcoat H, Black RA, Landau C, Budman SH et al. Abuse rates and routes of administration of reformulated extended-release oxycodone : initial findings from a sentinel surveillance sample of individuals assessed for substance abuse treatments. J Pain. 2013; 14(4):351-8

²¹⁶ Butler SF, Cassidy TA, Chilcoat H, Black RA, Landau C, Budman SH et al. Abuse rates and routes of administration of reformulated extended-release oxycodone : initial findings from a sentinel surveillance sample of individuals assessed for substance abuse treatments. J Pain. 2013; 14(4):351-8

En comparaison, il n'a pas été observé de diminution significative de l'abus de morphine à libération prolongée ou d'oxymorphone à libération prolongée (médicaments utilisés comme comparateurs dans cette étude). Au contraire, si la prévalence d'abus d'Oxycontin® a diminué de 41% après l'introduction de la reformulation, on remarque une augmentation significative de la prévalence d'abus d'oxymorphone (+246%) dans la population générale. Les changements dans les habitudes de détournement d'Oxycontin® et des deux comparateurs sont exposés dans le schéma ci-dessous.

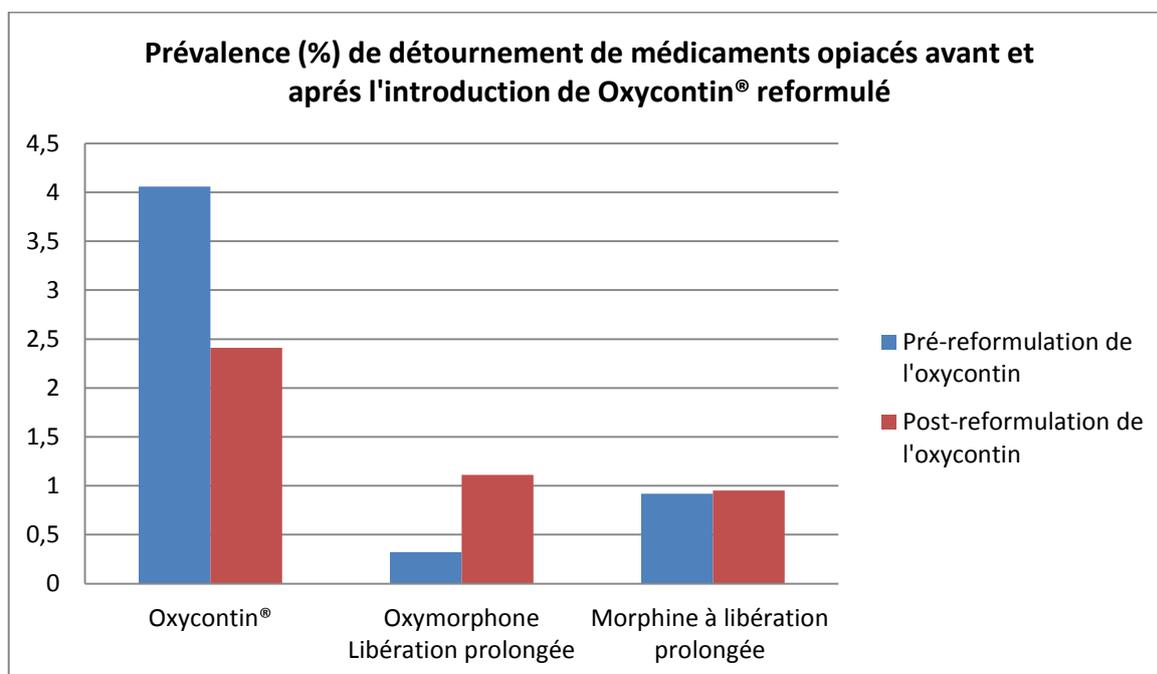


Figure 28 : Prévalence (%) de détournement de médicaments opiacés avant et après l'introduction de Oxycontin® reformulé²¹⁷

Cicero et al. ont voulu étudier les conséquences de la reformulation de l'Oxycontin® sur le comportement des usagers face au changement. Pour cela, ils se sont basés sur des résultats obtenus entre 2009 et 2014, à partir de questionnaires adressés à 10 784 personnes entrant en traitement pour addiction, et à partir d'entretiens plus poussés avec 244 d'entre eux²¹⁸.

Avec l'introduction de l'Oxycontin® reformulé, le nombre d'utilisateurs a baissé de manière significative, passant de 45% de ceux entrant en traitement entre 2009 et 2010, à 26.0% en 2012. Depuis 2012, les auteurs notent que la diminution stagne et évolue entre 25% et 30%. A la fin de l'étude (juin 2014), le taux était de 26.7%.

Au cours des entretiens, il a été demandé aux participants ayant indiqué avoir déjà consommé de l'Oxycontin® si la reformulation avait modifié leurs habitudes de consommation.

²¹⁷ Fait à partir de Butler SF, Cassidy TA, Chilcoat H, Black RA, Landau C, Budman SH et al. Abuse rates and routes of administration of reformulated extended-release oxycodone : initial findings from a sentinel surveillance sample of individuals assessed for substance abuse treatments. J Pain. 2013; 14(4):351-8

²¹⁸ Cicero TJ, Ellis MS, Abuse-deterrent Formulations and the Prescription Opioid Abuse Epidemic in the United States. Lessons learned from Oxycontin. JAMA Psychiatry. 2015; 72(5):424-30

- 33.3% d'entre eux ont répondu que la reformulation n'avait eu aucune conséquence sur leur consommation et qu'ils continuaient de détourner l'Oxycontin®
- le même pourcentage (33.3%) d'usagers a expliqué utiliser maintenant une autre drogue suite à la reformulation,
- 3.3% d'entre eux ont répondu que cette reformulation les avait incités à stopper complètement l'usage abusif d'opiacés.
- Les 30.1% restants ont indiqué ne pas consommer de l'Oxycontin® assez souvent pour voir leurs habitudes changer.

Cette étude informe également sur les conséquences de la reformulation sur les voies d'administration :

- 43% des usagers ont indiqué s'administrer le produit par voie injectable ou inhalée avant reformulation, et par voie orale après reformulation.
- 34% ont déclaré être capable d'altérer les propriétés « tamper resistant » du produit reformulé et qu'ils continuaient à s'injecter ou inhaler le produit.
- 23% ont expliqué utiliser l'Oxycontin® par voie orale déjà avant la reformulation, et donc que celle-ci n'a pas eu d'impact sur leur manière de consommer.

Lorsqu'il a été demandé à ces sujets de citer les voies d'administration utilisées pour détourner l'Oxycontin® originale et sa version reformulée, beaucoup plus d'individus ont cité la voie orale pour la version reformulée (80.7% versus 55.4%). A l'inverse, les voies autres que la voie orale ont été beaucoup moins citées (50.6% versus 92.8%).

Comme mentionné un peu plus haut ; 33% des sujets ont déclaré que l'introduction de l'Oxycontin® reformulé les avait amenés à choisir d'autres substances pour se droguer. Pour 26 de ces 37 sujets (soit 70% d'entre eux), le produit de substitution est l'héroïne. La principale raison avancée pour expliquer cette substitution est que l'héroïne est plus facilement disponible et moins chère que les autres analgésiques opiacés.

En effet, on constate que l'usage d'héroïne au cours du mois précédent dans la population étudiée a augmenté de manière significative pendant les quatre années qui ont suivi l'introduction d'Oxycontin® reformulé.

Le graphique ci-dessous illustre la consommation d'Oxycontin® et d'héroïne au cours du mois précédent, de 2009 à 2014, encadrant ainsi l'arrivée sur le marché de l'Oxycontin® reformulé.

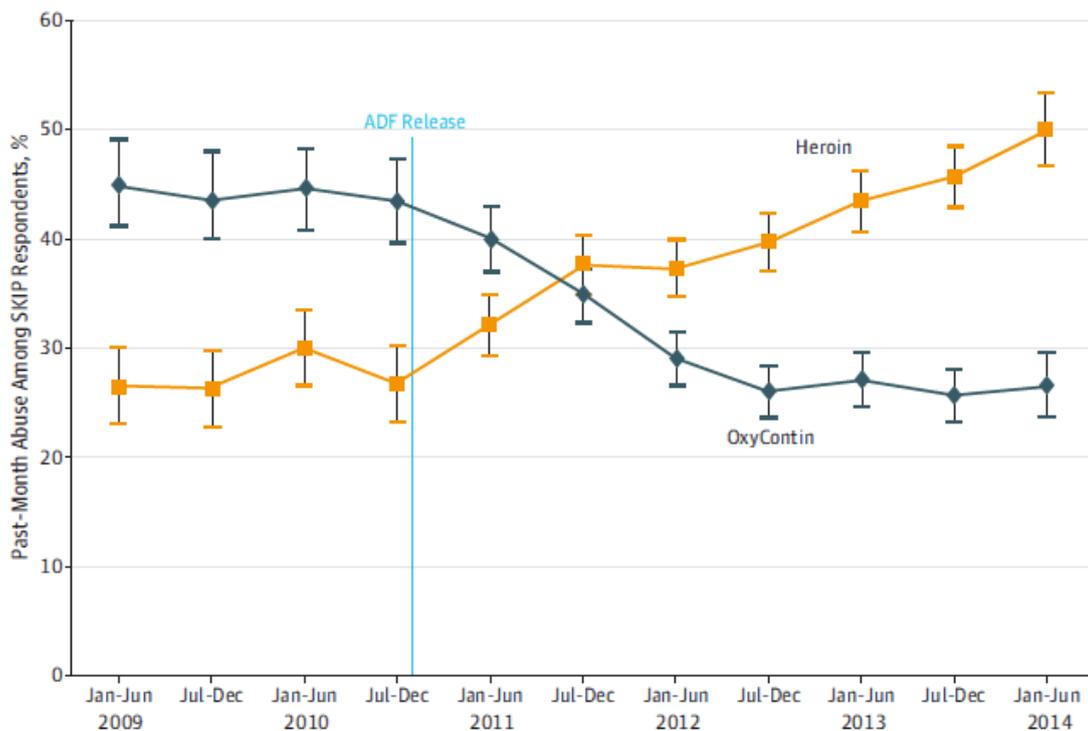


Figure 29 ; Usage non thérapeutique d’Oxycontin® et d’héroïne au cours du mois précédant chez 10 784 sujets, avant et après la reformulation de l’Oxycontin.²¹⁹

On observe également une diminution du nombre de décès impliquant l’Oxycontin® depuis l’introduction de sa version reformulée en 2010. Cette réduction a débuté dès 2011, et a été de plus en plus prononcée au cours des années suivantes. En moyenne, le nombre de décès liés à l’Oxycontin® déclaré au système de pharmacovigilance du laboratoire Purdue Pharma était de 32.8 cas par trimestre l’année précédant la reformulation, et de 5.8 cas par trimestre 3 ans après la reformulation (soit une diminution de 82%).²²⁰

Une étude publiée en mai 2015 a évalué les discussions trouvées sur les forums internet suite à l’introduction de l’Oxycontin reformulé en 2010.²²¹

L’analyse quantitative des messages postés sur les forums montre que les discussions relatives à l’Oxycontin® ont augmenté à l’approche du lancement de la nouvelle formulation, puis ont diminué de manière très nette après la reformulation. A titre comparatif, la quantité de messages liés à Vicodin® et Dilaudid® (deux autres médicaments opiacés couramment détournés) est restée constante entre 2008 et 2013.

²¹⁹ Cicero TJ, Ellis MS, Abuse-deterrent Formulations and the Prescription Opioid Abuse Epidemic in the United States. Lessons learned from Oxycontin. JAMA Psychiatry. 2015; 72(5):424-30

²²⁰ Sessler NE, Downing JM, Kale H, Chilcoat HD, Baumgartner TF, Coplan PM. Reductions in reported deaths following the introduction of extended-release oxycodone (Oxycontin) with an abuse-deterrent formulation. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014; 23(12):1238-46

²²¹ McNaughton EC, Coplan PM, Black RA, Weber SE, Chilcoat HD, Butler SF. Monitoring of internet forums to evaluate reactions to the introduction of reformulated OxyContin to deter abuse. J Med Internet Res. 2014; 16(5):e119

Ces résultats sont illustrés par le graphique ci-dessous :

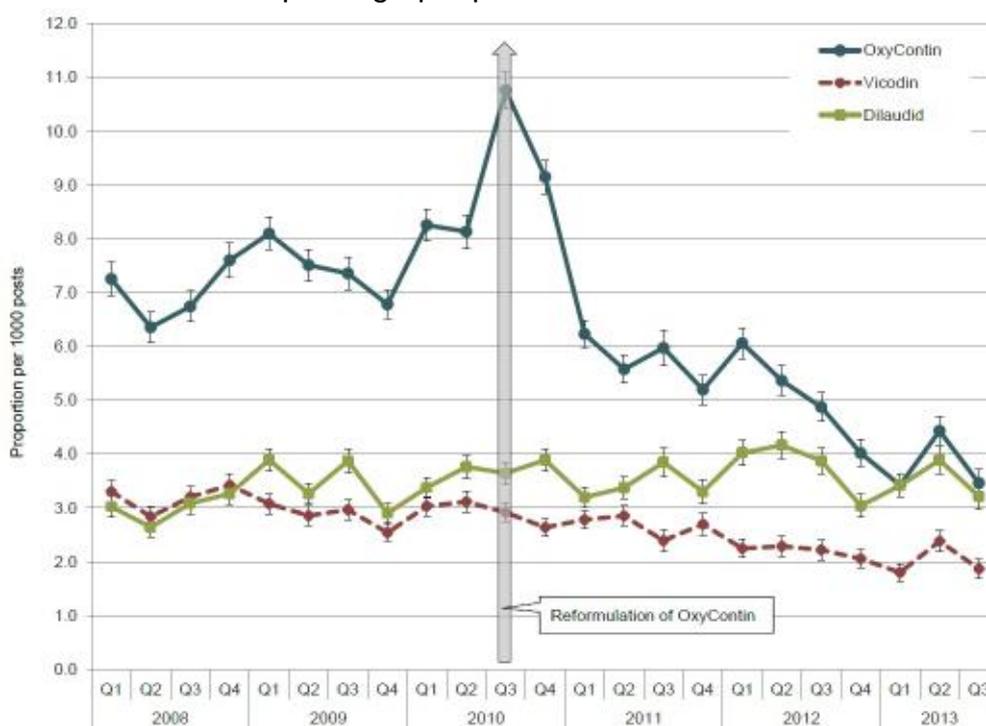


Figure 30: Proportion de messages relatifs à Oxycontin®, Vicodin®, Dilaudid® retrouvés sur les forums internet de Q1 2008 à Q3 2013²²²

Les discussions sur les forums donnent également de bonnes indications sur l'impact réel de la reformulation sur le détournement.

Une recherche sur des forums dédiés aux drogues et toxicomanes, tel que Psychoactif.org, nous donne quelques témoignages sur l'usage de cette nouvelle formulation. Ci-dessous, un usager canadien (l'Oxycontin® reformulé a également remplacé l'ancienne formulation au Canada) témoigne de sa difficulté à fumer et s'injecter le produit.

Ce témoignage nous informe également que l'usager va dorénavant utiliser d'autres médicaments opiacés.

²²² McNaughton EC, Coplan PM, Black RA, Weber SE, Chilcoat HD, Butler SF. Monitoring of internet forums to evaluate reactions to the introduction of reformulated OxyContin to deter abuse. J Med Internet Res. 2014; 16(5):e119

weelh 

Nouveau Psycho



★ 0 ★ 0 ★ 0

Date d'inscription: 19-02-2012

Messages: 83

SweetOpia a écrit:

Au Québec, pour une 40 mg c'est 20 dollars. Et oui, c'est une pratique très courante, du moins ici. J'ai déjà expérimenté à plusieurs reprises, par contre maintenant (depuis environ 6 mois) ils ont changé complètement le comprimé et totalement impossible à présent de le fumer ou de l'injecter! Nous avons tout essayé lol et à ce jour, j'ai jamais vu personne réussir à le détourner! Donc, maintenant se n'est plus vraiment à la mode les *oxycodone*, nous nous sommes alors tournés vers les dilaudid et hydromorphe contin.

Ils ont changé l'*oxycontin* par de l'*oxyneo* et c'est très difficile à injecter parce qu'il faut faire ça hyper rapidement sinon tout se change en gelé. Bref c'est rendu rare l'*oxycontin* mais moi je préfère bien plus les hydro à cause du rush. Sinon j'ai déjà fumer de l'oxy parce que je savais que ça se faisait(mais c'est vraiment dégueulasse)

ps: moi aussi je suis québécois 

*Extrait d'une discussion sur le détournement de l'oxycontin, forum
Psychoactif.org²²³*

L'arrivée d'Oxycontin® reformulé a également eu une conséquence sur les médicaments génériques à base d'oxycodone.

En effet, en 2013, la FDA a reconnu officiellement que l'Oxycontin® ancienne formulation avait été retiré du marché par Purdue Pharma non pour des raisons marketing, mais pour des raisons de sécurité.

Parmi les raisons ayant poussé la FDA à cette évaluation, les données post-marketing soumises par Purdue Pharma, mais également des « Citizen Petition » réclamant que la FDA détermine les raisons pour lesquelles l'Oxycontin® original a été retiré du marché.²²⁴

En conséquence, la FDA a annoncé qu'elle n'accepterait plus aucune demande de mise sur le marché de génériques se référant à l'Oxycontin® ancienne formulation. Ceci revient à dire qu'à présent, les génériques de l'Oxycontin® devront également présenter des propriétés « Abuse-deterrent », supportées par des études pré et post marketing.

²²³ Forum psychoactif.org, consulté le 20 octobre 2015

²²⁴ FDA. FDA approves abuse-deterrent labeling for reformulated OxyContin.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm348252.htm>, consulté le 20 octobre 2015

CONCLUSION

Pour résumer

Les données épidémiologiques montrent que les médicaments opiacés sont largement détournés de leurs indications, notamment aux Etats-Unis, où ces médicaments représentent la deuxième catégorie de substances utilisées pour se droguer, juste derrière la marijuana.

Face à cette situation, les industriels et les autorités tentent de réagir : une dizaine de spécialités développées dans le but d'être résistantes au détournement sont commercialisées aux Etats-Unis, et plus de 90 technologies revendiquant des propriétés de résistance au détournement sont actuellement en développement. Ces spécialités sont formulées avec des technologies variées, associant les molécules opiacées avec d'autres molécules pharmacologiques actives, ou avec des excipients ayant un rôle de barrière physique.

Nous avons vu que les autorités américaines et canadiennes ont récemment publié des réglementations afin de cadrer le développement et la mise sur le marché de ces médicaments résistant au détournement.

Une réglementation sur les formulations « Abuse-deterrent » à rendre obligatoire ?

A ce jour, ces réglementations s'appliquent aux médicaments opiacés développés avec des propriétés résistantes au détournement, mais ce n'est pas une obligation pour un médicament opiacé d'avoir des propriétés « Abuse-deterrent ».

Cependant, au Canada comme aux Etats-Unis, plusieurs voix s'élèvent pour rendre les propriétés « Abuse-deterrent » obligatoires pour tous les médicaments opiacés²²⁵.

La Ministre de la Santé Canadienne s'est exprimée sur ce sujet en mai 2015²²⁶ et a annoncé qu'elle souhaitait que tous les médicaments opiacés commercialisés au Canada possèdent des propriétés « Abuse deterrent ».

Cela paraît en effet pertinent de rendre obligatoires ces requis pour tous les médicaments sujets à un détournement.

A l'heure actuelle, seules les données post-marketing sur l'Oxycontin® permettent d'évaluer les effets réels de ces formulations sur le détournement. L'étude menée en 2015 par Cicero montre que la reformulation de l'Oxycontin® a réussi à réduire le détournement d'oxycodone, particulièrement chez les toxicomanes qui avaient pour habitude de s'injecter ce produit ou de l'inhaler.

De plus, ces médicaments « Abuse-deterrent » possèdent l'avantage de limiter le détournement tout en maintenant l'accès des patients à ces médicaments

²²⁵ Simon K, Worthy SL, Barnes MC, Tarbell B. Abuse-deterrent formulations: transitioning the pharmaceutical market to improve public health and safety. *Ther Adv Drug Saf.* 2015; 6(2): 67–79

²²⁶ National Post. Federal government reversing its decision to allow generic OxyContin as addictions surge. <http://news.nationalpost.com/news/canada/federal-government-reversing-its-decision-to-allow-generic-oxycontin-as-addictions-surge>, consulté le 20 octobre 2015

nécessaires dans l'arsenal thérapeutique du traitement de la douleur et des addictions.

Néanmoins, des arguments nous poussent à nous interroger sur le bien-fondé de rendre ces formulations « Abuse-deterrent » obligatoires pour tous les médicaments opiacés.

En effet, si la prévalence du détournement d'Oxycontin® a diminué depuis sa reformulation, on a constaté que la consommation d'autres médicaments opiacés ou de l'héroïne augmente. Le switch vers les drogues illicites telle que l'héroïne est inquiétant, car ces substances achetées au marché noir sont de qualité non contrôlée et présentent un haut risque d'overdose pour le consommateur.

De plus, les formulations développées avec des propriétés « Abuse-deterrent » n'ont pas d'impact sur le détournement par voie orale, voie qui est la plus utilisée lors du détournement. Ces formulations n'empêchent en effet pas le consommateur d'avaler plusieurs comprimés à la fois.

Il faut également penser aux conséquences que peuvent avoir des formulations développées avec des excipients rendant les comprimés impossibles à écraser : comment les patients atteints de dysphagie vont-ils pouvoir écraser le comprimé ? D'ailleurs, la FDA, dans sa « Guidance for Industry : Abuse Deterrent Opioids - Evaluation and Labeling », précise qu'il est important que des médicaments sans propriétés « Abuse-deterrent » restent sur le marché, pour être utilisés dans des cas cliniques bien précis.

Enfin, rendre ces formulations obligatoires pour tous les médicaments opiacés, même les médicaments génériques, va obliger les laboratoires à reformuler leurs médicaments, ce qui engendrera un impact sur le coût du médicament et donc une conséquence directe pour le patient.

Il faut toutefois garder en mémoire que la science des formulations résistantes au détournement en est à ses prémices et qu'à ce jour, seuls trois médicaments ont été reconnus ayant des propriétés « Abuse-deterrent » par la FDA. Il ne semble pas que les autorités aient le recul nécessaire pour rendre ces formulations obligatoires.

Quid de la situation ailleurs qu'en Amérique du Nord ?

Nous avons pu voir que les Etats-Unis et le Canada sont moteurs dans le domaine de la science des formulations résistantes au détournement et sont les seuls pays à ce jour ayant publié des requis réglementaires à ce sujet.

Oxycontin® reformulé a également une autorisation de mise sur le marché en Australie depuis octobre 2013²²⁷ et une des priorités des autorités australiennes

²²⁷ TGA. Oxycontin Prescribing Information.
<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI?OpenForm&t=&q=oxycodone>

dans le cadre de la réduction du mauvais usage des médicaments est de promouvoir les formulations « Abuse-deterrent ».²²⁸

Les recherches que j'ai effectuées montrent que le sujet n'est pas encore d'actualité en Europe.

Une guideline provisoire de l'EMA sur le développement clinique des médicaments contre la douleur précise néanmoins que le potentiel d'abus, de dépendance et de mésusage doit être évalué lors du développement. Cependant, aucune référence aux formulations résistantes au détournement n'y est faite.²²⁹

Cette différence entre Europe et Amérique du Nord peut s'expliquer par le fait que le détournement des médicaments opiacés est moindre en Europe.

Cependant, avec la mise sur le marché et le développement croissant de médicaments « Abuse-deterrent » aux Etats-Unis, on peut s'attendre à ce que de telles formulations soient proposées à l'enregistrement en Europe. Dans ce cas, les autorités européennes devront alors à leur tour proposer des réglementations afin de cadrer le développement et la mise sur le marché de ces médicaments.

²²⁸ Australian Government. National Drug Strategy. National pharmaceutical drug misuse framework for action (2012-2015). <http://www.nationaldrugstrategy.gov.au>, consulté le 20 octobre 2015

²²⁹ EMA. Draft Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products intended for the treatment of Pain.

BIBLIOGRAPHIE

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

Alexander L, Mannion RO, Weingarten B, Fanelli RJ, Stiles GL. Development and impact of prescription opioid abuse deterrent formulation technologies, *Drug Alcohol Depend.* 2014; 138:1-6

Anderson B. J. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesthesia* 2008 ; 18: 915–921

Balch R.J, Trescot A. Extended-release morphine sulfate in treatment of severe acute and chronic pain. *Journal of Pain research.* 2010 ; Volume 2010:3 Pages 191—200

Barsdorf.A.I. Mardekian.J. Vietri.J. Joshi.A . Prescription Opioid Tampering and Abuse in the US. Poster presented at 32nd Annual Scientific Meeting of the American Pain Society, Mays 8-11, 2013, New Orleans, LA.
<http://www.kantarhealth.com/docs/publications-citations/prescription-opioid-tampering-and-abuse-in-the-us-.pdf?sfvrsn=4>

Blanco C, Alderson D, Ogburn E, Grant BF, Nunes EV, Hatzenbuehler ML et al. Changes in the prevalence of non-medical prescription drug use and drug use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. *Drug Alcohol Depend.* 2007; 90(2-3): 252-60

Butler SF, Cassidy TA, Chilcoat H, Black RA, Landau C, Budman SH et al. Abuse rates and routes of administration of reformulated extended-release oxycodone : initial findings from a sentinel surveillance sample of individuals assessed for substance abuse treatments. *J Pain.* 2013; 14(4):351-8

Calderon SN, Tolliver JM, Klein M. FDA abuse deterrence guidance. Assessing new technologies. Poster presented at CPDD 76th Annual Scientific Meeting, June 14-19, 2014

Casati A, Sedefov R, Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of medicines in the European Union: a systematic review of the literature. *Eur Addict Res.* 2012; 18(5):228-45

Cazorla C, Grenier de Cardenal D, Schuhmacher H, Thomas L, Wack A, May T et al. Infectious complications and misuse of high-dose buprenorphine. *Presse Med.* 2005; 34(10):719-24

Cherny NI, Baselga J, De Conno F, Radbruch L. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative. *Annals of Oncology.* 2010; 21: 615–626

Cicero TJ, Dart RC, Inciardi JA, Woody GE, Schnoll S, Muñoz A. The development of a comprehensive risk-management program for prescription opioid analgesics: researched abuse, diversion and addiction-related surveillance (RADARS). *Pain Med.* 2007 ; 8(2):157-70

- Cicero TJ, Ellis MS, Abuse-deterrent Formulations and the Prescription Opioid Abuse Epidemic in the United States. Lessons learned from Oxycontin. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72(5):424-30
- Comer SD, Sullivan MA, Vosburg SK, Manubay J, Amass L, Cooper ZD et al. Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction*. 2010; 105(4): 709–718
- Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severtson SG, Butcher-Bartelson B et al. Trends in Opioid Analgesic Abuse and Mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2015; 372:241-24
- Cicero TJ, Inciardi JA, Munoz A. Trends in abuse of Oxycontin® and other opioid analgesics in the United States: 2002-2004. *J Pain*. 2005; 6(10):662-72
- Declèves X. Impact de la voie d'administration sur la pharmacocinétique des drogues. *Le courrier des addictions* (9), 2007
- Fischer B, Keates A, Bühringer G, Reimer J, Rehm J. Non-Medical use of prescription opioids and prescription-opioid related harms : why so markedly higher in North America compared to the rest of the world ? *Addiction*. 2014. 109:177-181
- Gibaja, V, Seyer, D, Lambert, H, Kahn, J. Prescription and misuse of fentanyl: results from a survey from the Medical Department of North East Social Security (France), over years 2007–2009. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011; 25(75)
- Grau D, Vidal N, Faucherre V, Léglise Y, Pinzani V, Blayac JP et al. Complications infectieuses induites par le mésusage de la buprénorphine haut dosage (Subutex®) : analyse rétrospective de 42 observations. *Rev Med Interne*. 2010 ; 31 : 188-193
- Gupta S, Kulhara P. Cellular and molecular mechanism of drug dependence: An overview and update. *Indian J Psychiatry*; 49(2): 85–90
- Hakansson A, Medvedeo A, Andersson M, Berglund M. Buprenorphine misuse among heroin and amphetamine users in Malmo, Sweden: purpose of misuse and route of administration. *Eur Addict Res*. 2007; 13(4):207-15
- Hedaya MA. The Need for Tamper-Resistant and Abuse-Deterrent Formulations. *J Pharma Care Health Sys*. 2014; 1:e102
- Herry C, Monti A, Vauzelle-Kervroedan F, Oury P, Michel L. Reducing abuse of orally administered prescription opioids using formulation technologies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2013; 23(2):103-110
- Jayawant SS, Balkrishnan R. The controversy surrounding OxyContin abuse: issues and solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2005; 1(2): 77–82
- Kirsh K, Peppin J, Coleman J. Characterization of prescription opioid abuse in the United States: focus on route of administration. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2012; 26(4):348-61

Krishna K., Syed R. Historical and present state of neuromodulation in chronic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2014; 18:387

Lavaud S. Le fentanyl contrefait ou détourné à l'origine d'une « épidémie » d'overdoses en Amérique du Nord. *Medscape*, 27-03-2015.
<http://www.medscape.fr/voirarticle/3601385>, consulté le 20 octobre 2015

Lévesque H, Lafont O. L'aspirine à travers les siècles : rappel historique. *Rev Méd Interne.* 2000; 21 Suppl 1 : 8-17

Manchikanti L, Fellows B, Ailainani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids ; a ten years perspective. *Pain Physician.* 2010; 13(5):401-35

McCaffery, M., Beebe, A. *Pain : clinical manual for nursing practice.* C.V. Mosby, St. Louis. 1989

McDonald DC, Carlson KE. Estimating the prevalence of opioid diversion by « doctor shoppers » in the United States. *PLoS One.* 2013;8(7):e69241

McNaughton EC, Coplan PM, Black RA, Weber SE, Chilcoat HD, Butler SF. Monitoring of internet forums to evaluate reactions to the introduction of reformulated OxyContin to deter abuse. *J Med Internet Res.* 2014; 16(5):e119

Medscape. State-by-State Opioid Prescribing Policies, consulté le 20 octobre 2015

Millet B, Vanelle JM, Benyaya J. Paramètres pharmacocinétiques du médicament et rappel de quelques paramètres statistiques. *Prescrire les Psychotropes*

Moratti E, Kashanpour H, Lombardelli T, Maisto M. Intravenous misuse of buprenorphine: characteristics and extent among patients undergoing drug maintenance therapy. *Clin Drug Investig.* 2010; 30 Suppl 1:3-11

Pauly V, Frauger E, Pradel V, Rouby F, Berbis J, Natali F et al. Which indicators can public health authorities use to monitor prescription drug abuse and evaluate the impact of regulatory measures? Controlling High Dosage Buprenorphine abuse. *Drug Alcohol Depend.* 2011; 113(1):29-36

Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. Opioid formulations designed to resist/deter abuse. *Drugs* 2010 ;70(13) :1657-1675

Richert T, Johnson B. Illicit use of methadone and buprenorphine among adolescents and young adults in Sweden. *Harm Reduction Journal.* 2013; 10:27

Roche A, McCabe S, Smyth BP. Illicit methadone use and abuse in young people accessing treatment for opiate dependence. *Eur Addict Res.* 2008;14(4):219-25

Romach MK, Schoedel KA, Sellers EM. Update on tamper-resistant drug formulations. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 130(1-3):13-23

Scherbaum N, Kluwig J, Meiering C, Gastpar M. Use of illegally acquired medical opioids by opiate-dependent patients in detoxification treatment. *Eur Addict Res.* 2005; 11(4):193-196

Sessler NE, Downing JM, Kale H, Chilcoat HD, Baumgartner TF, Coplan PM. Reductions in reported deaths following the introduction of extended-release oxycodone (Oxycontin) with an abuse-deterrent formulation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23(12):1238-46

Simon K, Worthy SL, Barnes MC, Tarbell B. Abuse-deterrent formulations: transitioning the pharmaceutical market to improve public health and safety. *Ther Adv Drug Saf.* 2015; 6(2): 67–79

Stanos SP, Bruckenthal P, Barkin RL. Strategies to reduce the tampering and subsequent abuse of long-acting opioids: Potential risks and benefits of formulations with physical or pharmacologic deterrents to tampering. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(7):683-694

Roy E, Arruda N, Bourgois P. The Growing Popularity of Prescription Opioid Injection in Downtown Montréal: New Challenges for Harm Reduction. *Subst Use Misuse.* 2011; 46(9): 1142–1150

Simonsen KW, Normann PT, Ceder G, Vuori E, Thordardottir S, Thelander G et al. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2007. *Forensic Sci Int.* 2011; 207(1-3):170-6

Sproule B, Brands B, Li S, Catz-Biro L. Changing patterns in opioid addiction: characterizing users of oxycodone and other opioids. *Can Fam Physician.* 2009 Jan;55(1):68-9, 69.e1-5

Undevia SD, Gomez-Abuin G, Ratain MJ. Pharmacokinetic variability of anticancer agents. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5(6):447-58

Van Amsterdam J, Van den Brink W. The misuse of Prescription Opioids; A threat for Europe? *Curr Drug Abuse Rev.* 2015; 8(1):3-14

Vane JR. The mode of action of aspirine and similar compounds. *J Allergy Clin Immunol.* 1976 Dec;58(6):691-712

Yokell MA, Delgado MK, Zaller ND, Wang NE, McGowan SK, Green TC. Presentation of prescription and non prescription opioid overdoses to US emergency departments. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(12):2034-7

AUTORITES – MINISTÈRES - INSTITUTIONS

ALICE RAP Policy paper series. Prescription opioids and public health in the European Union. http://www.alicerap.eu/resources/documents/cat_view/1-alice-rap-project-documents/19-policy-paper-series.html, consulté le 20 octobre 2015

American Academy of Pain Medicine, American Pain Society, American Society of Addiction Medicine; Consensus document

AFSSAPS – Mise au point. Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage – Octobre 2011

ANSM. Enquête OPPIDUM 2012.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/45436a0d0205379043b0e3de2be48648.pdf, consulté le 20 octobre 2015

ANSM. Pharmacodépendance (Addictovigilance). [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0), consulté le 20 octobre 2015

ANSM. Pharmacodépendance (Addictovigilance) – Outils de surveillance et d'évaluation – Résultats d'enquêtes. [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/3), consulté le 20 octobre 2015

ANSM. Répertoire des médicaments. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit – Actiq® <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Doliprane®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Durogésic® <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit – Méthadone®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Oxycontin®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Skenan®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Sophidone®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit – Temgesic®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Tramadol®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>, consulté le 20 Octobre 2015

Australian Government. National Drug Strategy. National pharmaceutical drug misuse framework for action (2012-2015). <http://www.nationaldrugstrategy.gov.au>, consulté le 20 octobre 2015

Blumenschein K, Fink JL, Freeman PR, Kirsh KL, Steinke DT, Talbert J. Independent evaluation of the impact and effectiveness of the Kentucky All

Schedule Prescription Electronic Reporting Program (KASPER).
<http://chfs.ky.gov/NR/rdonlyres>, consulté le 20 octobre 2015.

Boyles S. CDC : Alarming increase in methadone deaths. Deaths from opioid painkillers have tripled since 1999. WebMD Health news. September 30, 2009.
<http://www.webmd.com/pain-management/news/20090930/alarming-increase-in-methadone-deaths>, consulté le 20 octobre 2015

Centers for Disease Control and Prevention. Addressing Prescription Drug Abuse in the United States. US Department of Health and Human Services.
http://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/hhs_prescription_drug_abuse_report_09.2013.pdf, consulté le 20 octobre 2015

Centers for Disease Control and Prevention. Prescription Painkiller Overdoses in the US. <http://www.cdc.gov/vitalsigns/PainkillerOverdoses/index.html>, consulté le 20 octobre 2015

Centre for Addiction and Mental Health (CAMH). 2011 CAMH Monitor Report – Addiction and Mental Health Indicators Among Ontario Adults.
http://www.camh.ca/en/research/news_and_publications/CAMH%20Monitor/CM2011_eReport_Final.pdf, consulté le 20 octobre 2015

Citizen petition. 2012. <http://www.hpm.com/pdf/blog/FDA-2012-P-0760.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

Drug Enforcement Administration. Florida law enforcement prescription drug efforts produce positive results (Purchases of oxycodone decline). January 30, 2012.
<http://www.dea.gov/divisions/mia/2012/mia013012p.html>, consulté le 20 octobre 2015

EMA – Communiqué de presse. European Medicines Agency recommends withdrawal of dextropropoxyphene-containing medicines. Doc. Ref. EMEA/401062/2009. 25 Juin 2009

EMA. Communiqué de presse. EMEA statement following withdrawal of Vioxx (rofecoxib). Doc. Ref. EMEA/97949/2004. 6 Octobre 2014

EMA. Draft Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products intended for the treatment of Pain.

EMA. Suboxone® SmPC.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000697/human_med_001067.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, consulté le 20 octobre 2015

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
<http://www.emcdda.europa.eu>, consulté le 20 octobre 2015

FDA. 21CFR314.110. Complete response letter to the applicant.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.110>, consulté le 20 octobre 2015

FDA. Acurox® Assessment Report.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AbuseDeterrentDrugsAdvisoryCommittee/UCM209143.pdf>,
consulté le 20 octobre 2015

FDA. Advisory committee on reformulated Oxycontin, Public session, September 24, 2009.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AbuseDeterrentDrugsAdvisoryCommittee/UCM249272.pdf>,
consulté le 20 octobre 2015

FDA. Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS).
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm>, consulté le 20 octobre 2015

FDA. Drug abuse prevention and control – Control and enforcement.
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/ucm148726.htm>, consulté le 20 octobre 2015

FDA. Drug @ FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index>

FDA. FDA approves abuse-deterrent labeling for reformulated OxyContin.
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm348252.htm>,
consulté le 20 octobre 2015

FDA. Guidance (Drugs).
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>, consulté le 20 octobre 2015

FDA. Guidance for industry: Abuse-Deterrent Opioids – Evaluation and Labeling. April 2015.
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm334743.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

FDA. History of “Abuse-Deterrent” Combination Opioids.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AnestheticAndLifeSupportDrugsAdvisoryCommittee/UCM210854.pdf>,
consulté le 20 octobre 2015

FDA. Office Director memo – Center for Drug Evaluation and Research.
Application number: 022272Orig1s014.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/022272Orig1s014ODMemo.pdf, consulté le 20 octobre 2015

FDA. Oxycontin® NDA approval.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2010/022272s000ltr.pdf,
consulté le 20 octobre 2015

FDA. Oxycontin® Product Information.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022272Orig1s014lbl.pdf,
consulté le 20 octobre 2015

FDA. Oxycontin® Supplement approval.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2013/022272Orig1s014Ltr.pdf, consulté le 20 octobre 2015

FDA. Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for Extended-Release and Long-Acting Opioids.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm163647.htm>, consulté le 20 octobre 2015

FDA. Vyvanse® Medication guide.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm089823.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

Health Canada. <http://www.hc-sc.gc.ca>, consulté le 20 octobre 2015

Health Canada. Consultation on the Draft Guidance Document: Tamper-Resistant Formulations of Opioid Drug Product Submissions. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/consultation/drug-medic/consult_draft_guid_opioid_ebauche_ld-eng.php, consulté le 20 octobre 2015

Health Canada. Drug Product Database <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/newSearch-nouvelleRecherche.do?lang=eng>, consulté le 20 octobre 2015

Health Canada. Notice of Decision for OXYNEO®. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/nd_ad_2012_oxyneo_141379-eng.php, consulté le 20 octobre 2015

HMA. Public Assessment Report Targin, DE/H/1612/05-07/DC.
http://mri.medagencies.org/download/DE_H_1612_007_PAR.pdf, consulté le 20 octobre 2015

Institut Gustave Roussy. Lutte contre la douleur.
<http://www.gustaveroussy.fr/fr/content/lutte-contre-la-douleur>, consulté le 20 Octobre 2015

International Association for the Study of Pain. <http://www.iasp-pain.org>, consulté le 20 Octobre 2015

Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives. drogues.gouv.fr, consulté le 20 octobre 2015.

National Vital Statistics System, 1999-2008; Automation of Reports and Consolidated Orders System (ARCOS) of the Drug Enforcement Administration (DEA), 1999-2010; Treatment Episode Data Set, 1999-2009,
<http://www.cdc.gov/vitalsigns/painkilleroverdoses/infographic.html>

Observatoire français des drogues et des toxicomanies Les traitements de substitution des opiacés en France : données récentes. Tendances. Octobre 2014.
<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxabua.pdf>, consulté le 01/11/2015

Observatoire français des drogues et des toxicomanies. L'usage de sulfate de morphine par les usagers de drogues en France – Tendances récentes 2012-2013. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxatu7.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Rapport européen sur les drogues 2014.

http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_FR_TDAT14001FRN.pdf, consulté le 20 octobre 2015

Organisation Mondiale de la Santé. Traitement de la douleur cancéreuse, 2e édition. 1997

ONU. Convention unique sur les stupéfiants de 1961.
http://www.unodc.org/pdf/convention_1961_fr.pdf, consulté le 20 octobre 2015

Oregon Health Authority. Prescription drug dispensing in Oregon. October 2011-March 2012.
http://www.orpdmp.com/orpdmpfiles/PDF_Files/Reports/Statewide_10.01.11_to_03.31.12.pdf, consulté le 20 octobre 2015

Pubchem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, consulté le 20 Octobre 2015

RADARS system (Surveillance of prescription drug abuse, misuse and diversion).
www.radars.org, consulté le 20 octobre 2015

SAMHSA. Drug Abuse Warning Network, 2011: National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits.
<http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/DAWN2k11ED/DAWN2k11ED/DAWN2k11ED.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

SAMSHA, Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings -
<http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUHresultsPDFWHTML2013/Web/NSDUHresults2013.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

SAMHSA. Results from the 2010 national survey on drug use and health: Summary of national findings.
<http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUHNationalFindingsResults2010-web/2k10ResultsRev/NSDUHresultsRev2010.pdf>, consulté le 20 octobre 2015

Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. <http://www.sfetd-douleur.org>, consulté le 20 Octobre 2015

Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
<http://www.samhsa.gov>, consulté le 20 octobre 2015

TGA. Oxycontin Prescribing Information.
<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI?OpenForm&t=&q=oxycodone>

The official website of the Nobel Prize. www.nobelprize.org, consulté le 20 Octobre 2015

U.S Department of Health and Human Service. <http://www.hhs.gov>, consulté le 20 octobre 2015

World Health Organization. WHO's cancer pain ladder for adults.
<http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en>, consulté le 20 Octobre 2015

COURS EN LIGNE

Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. Chapitre 5: Douleur.
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/nivA/DouleurNivA.html>, consulté le 20 Octobre 2015

Faculté de Médecine de Strasbourg. Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2005 «Les analgésiques centraux»

Faculté de médecine de Toulouse. Cours en ligne. DCEM 2 – Module 6 - Sous-module 1 : Evaluation et traitement de la douleur. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/Module%206%20-%20Partie%201.pdf>, consulté le 20 Octobre 2015

INSERM. Consommation et mésusages chez les sujets sous médicaments de substitution aux opiacés.
<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=17>, consulté le 20 octobre 2015

INSERM. Pharmacodépendance : mécanismes neurobiologiques.
<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=30>, consulté le 20 octobre 2015

INSERM U421. DU Douleur et Nociception

Monassier L. Faculté de Médecine de Strasbourg. Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2005/2006 «Les antalgiques non-opiacés»
Université Lille 1 Biologie. http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/Reflexe/Reflexe_web.publi/web/co/01%20%20Centres.html, consulté le 20 octobre 2015

Université Montpellier I – Institut de génomique fonctionnelle. La douleur - Régulation de la nociception - http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/masters_LMD/M1/Physiopathologie/M1_Physiopathologie_Nociception.pdf, consulté le 20 Octobre 2015

BREVETS

Emigh JF, Leech RL, Reddick AD, Spivey RJ. Methods and compositions for deterring abuse of orally administered pharmaceutical products. US Patent US2008/0152595. 26 June 2008

McGinity JW, Zhang F. Hot-melt extrudable pharmaceutical formulation. US Patent US6, 488, 96. 3 December 2002.

THESES

Charbonnier L. Le traitement de la douleur chez la personne âgée : de la pharmacologie aux formes galéniques. Th D Pharm, Université de Limoges, 2012

Zaug N. Risque des abus et dépendances au fentanyl. Th D Pharm, Université Nancy I, 2010

AUTRES REFERENCES

Acura Pharmaceuticals. AVERSION® Technology.
<http://acurapharm.com/platforms/aversion-technology>, consulté le 20 octobre 2015

asud.org. FAQ : injection Skenan.
<http://www.asud.org/forum2012/asud.org/forum/viewtopicce63.html?id=726>),
consulté le 20 octobre 2015

Collegium Pharmaceutical. DETERx® Technology Platform.
<http://www.collegiumpharma.com/technology-platform/overview> , consulté le 20 octobre 2015

Détournement des sulfates de morphine : données récentes issues du dispositif TREND de l'OFDT. Dossier injection. SWAPS n° 64.
http://www.pistes.fr/swaps/64_2.htm consulté le 01/11/15

DURECT. ORADUR® Technology.
http://www.durect.com/wt/durect/page_name/oradur , consulté le 20 Octobre 2015

DURECT. Remoxy®. http://www.durect.com/wt/durect/page_name/remoxy,
consulté le 20 Octobre 2015

Forum psychoactif.org, consulté le 20 octobre 2015

Forums psychoactif.org et asud.org et, consultés le 20 octobre 2015

Institut UPSA de la douleur. <http://www.institut-upsa-douleur.org>, consulté le 20 Octobre 2015

Institut UPSA de la douleur. Pratique du traitement de la douleur.
<http://www.institut-upsa-douleur.org/Media/Default/Documents/IUDTHEQUE/OUVRAGES/Ptd/institut-upsa-ouvrage-pratique-traitement-douleur.pdf>, consulté le 20 Octobre 2015

Institut UPSA de la douleur. Utilisation de la morphine en médecine de ville.
<http://www.institut-upsa-douleur.org/Media/Default/Documents/IUDTHEQUE/OUVRAGES/Umda/institut-upsa-ouvrage-morphine-et-douleurs-aigues-chap-4.pdf>, consulté le 20 Octobre 2015

IPEC Working Group . Alcohol-induced dose dumping intentional / accidental , 2015 IPEC Europe Excipients Forum Nice, France February 5th, 2015. http://ipec-europe.org/UPLOADS/10_T_Friebe.pdf

Napodano J. Buy Durect as visibility on Remoxy improves. September 11, 2012.
<http://seekingalpha.com/article/858141-buy-durect-as-visibility-on-remoxy-improves>, consulté le 20 octobre 2015

National Post. Federal government reversing its decision to allow generic OxyContin as addictions surge. Mai 2014.
<http://news.nationalpost.com/news/canada/federal-government-reversing-its-decision-to-allow-generic-oxycontin-as-addictions-surge>, consulté le 20 octobre 2015

NEKTAR. Platform Technologies.
http://www.nektar.com/platform_technologies/technology_overview.html, consulté le 20 octobre 2015

<http://www.pharmacircle.com>

Popular Science. How do you make a painkiller addiction-proof?
www.popsci.com/science/article/2013-05/science-un-crushable-oxycontin, consulté le 20 octobre 2015

Syeda SK. Abuse Deterrent Formulations.
<https://docs.google.com/gview?url=http://www.ashp.org/DocLibrary/MemberCenter/SHACCP/Abuse.aspx>, consulté le 20 octobre 2015

Vidal. Dépendance aux opiacés (traitement de substitution).
http://www.vidal.fr/recommandations/1696/dependance_aux_opiaces_traitement_d_e_substitution/a_savoir, consulté le 20 Octobre 2015

Vidal. Spécialités contenant des stupéfiants ou soumises à la réglementation des stupéfiants : conditions de prescription et de délivrance. <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id11095.htm#medicaments>, consulté le 20 octobre 2015

Nom : Merlen
Prénom : Sarah

Titre de la thèse : ETAT DES LIEUX ET STRATEGIES MISES EN PLACE POUR LUTTER CONTRE LE DETOURNEMENT DES MEDICAMENTS OPIACES.

Mots-clés : Douleur – Addiction- Médicaments Opiacés - Détournement – Formulation « abuse-deterrent » - Oxycodone- Oxycontin®

Résumé :

Les médicaments opiacés font partie de l'arsenal thérapeutique du traitement des douleurs sévères et des addictions. Les données épidémiologiques montrent que les médicaments opiacés sont largement détournés de leurs indications.

Face à cette situation, les industriels et les autorités réagissent : une dizaine de spécialités développées dans le but d'être résistantes au détournement sont commercialisées aux Etats-Unis, et plus de 90 technologies revendiquant des propriétés de résistance au détournement sont actuellement en développement. Les autorités, notamment américaines et canadiennes ont récemment publié des réglementations afin de cadrer le développement et la mise sur le marché de ces médicaments « Abuse-deterrent ». Ces spécialités sont formulées avec des technologies variées, associant les molécules opiacées avec d'autres molécules pharmacologiquement actives, ou avec des excipients ayant un rôle de barrière physique. L'Exemple d'Oxycontin® (chlorydrate d'oxycodone), premier médicament mis sur le marché avec des propriétés résistantes au détournement, est abordé.

Membres du jury :

Président : Tartar André

Assesseur(s) : Perroy-Maillols Anne-Catherine

Membre(s) extérieur(s) : Herry Catherine – Icard Estelle