

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

**Soutenue publiquement le 21 octobre 2020
Par M. Marilou DARRAS**

**Mise sur le marché d'OxyContin® : D'un succès commercial à
un désastre de santé publique. Naissance de la crise des Opioides aux
États-Unis**

Membres du jury :

Président : Pr CHAVATTE Philippe, Professeur de chimie thérapeutique, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Mr MORGENROTH Thomas, Maître de conférences en Droit et économie pharmaceutique, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Mr DAO PHAN Pascal, Responsable des Affaires médicales et des opérations cliniques pharmaceutiques, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mme FARYS Maryline, Chef de Projet innovation stratégique, Urgo RID



Faculté de Pharmacie de Lille



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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres 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 Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
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.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Remerciements

A Monsieur le Professeur Philippe CHAVATTE,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et merci pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Thomas MORGENROTH,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir consacré votre temps. Merci pour votre disponibilité, votre réactivité et vos conseils à ce sujet. Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

A Madame Maryline FARYS,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci de m'avoir donné l'énergie et l'envie d'aller toujours plus loin. Je ne vous serai jamais assez reconnaissante.

A Monsieur Pascal Dao Phan,

Merci de m'avoir accordé votre précieux temps pour juger ce travail.

A mes parents,

Maman, Papa, Merci. Merci pour votre soutien infailible durant toutes ces années. Merci d'avoir sacrifié votre énergie pour ma réussite. Merci de toujours trouver les mots pour m'apaiser et me redonner l'envie de foncer et d'avoir la niaque comme tu me le dis si bien Papa. Ton acharnement au travail est un vrai modèle pour moi. Merci de me rendre fière de vous. Sans ce cadre équilibré, je n'aurais pas pu devenir une jeune femme épanouie. Ma réussite, je vous la dois. Je vous aime très fort.

A mon Frère, Martin,

Comme chien et chat. Tu m'as manqué ces dernières années. Merci d'avoir pris le temps quand j'en avais besoin. Merci de m'avoir guidée et soutenue tout au long de mes études. Merci pour tes précieux conseils qui m'ont aidée à me lancer dans le monde du travail.

A Julien,

Un énorme merci pour ton soutien quotidien. Merci pour l'amour que tu me donnes. Que notre chemin soit long. Je t'aime.

A toute ma famille,

Un grand merci à tous les membres de ma famille qui m'ont toujours soutenue. Merci pour les valeurs de la famille que vous m'avez inculquées. Merci pour cet amour indescriptible que vous m'apportez. Des moments trop rares, mais des moments si doux. Merci à ma chère tata Evelyne qui a pris soin de relire minutieusement ce travail. Ta rigueur et ta persévérance sont de réels exemples pour moi.

A mes amis,

C'est un pur bonheur d'avoir des amis comme vous.

De pharmacie : Mic, ma binôme de toujours, notre complicité et une profonde amitié sont les bases de notre relation. Philou, merci pour cette belle amitié que nous partageons. Chloé, Mathilde, Pierre. Merci pour ces fous rires, ces soirées et ces souvenirs qui resteront. Merci d'avoir donné une saveur si joyeuse à ces années de durs labeurs.

De lycée : Titi, notre amitié est intemporelle et j'ai toujours pu compter sur toi. Sarah, Clara, Marie. Le groupe des 7 merveilles. Merci pour ces moments si doux partagés ensemble.

Aux amis de mes parents,

Merci pour votre soutien, merci de prendre de mes nouvelles. Votre amitié envers mes parents est un réel modèle pour moi,

Enfin, j'adresse une pensée à ma petite mamie, partie beaucoup trop tôt. Tu veilles sur nous.

Faculté de Pharmacie 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.

Sommaire

Liste des Figures	15
Liste des Tableaux	16
Liste des Abréviations.....	18
Glossaire.....	19
Introduction	21
Partie 1 : L'ETABLISSEMENT D'UN BLOCKBUSTER	23
I- La famille des opioïdes.....	23
A- Description des opioïdes	23
1. Histoire.....	23
2. Classification.....	24
2. 1 Classification des antalgiques (OMS) (7)	24
2. 2 Classification selon la structure chimique	24
2. 3 Classification selon leur action sur les récepteurs opioïdes (8)	25
B- Pharmacologie.....	26
1. Les récepteurs opioïdes	26
1. 1 Fonctionnement.....	26
1. 2 Types de récepteurs.....	27
2. Propriétés pharmacologiques des opioïdes	28
2. 1 Système nerveux central (8).....	29
2. 2 Système gastro-intestinal (13).....	29
2. 3 Système cardiovasculaire	30
2. 4 Actions diverses	30
C- Méfaits des opioïdes.....	31
1. Dépendance	31
1. 1 Définitions.....	31
1. 2 Classification.....	32
1. 3 Mécanisme biologique (14)	32
2. Tolérance.....	33
3. Sevrage.....	33
4. Overdose	34
4. 1 Toxidrome	34
4. 2 Facteurs de risque (24).....	34
D- Oxycodone, substance active de l'OxyContin®	35
1. Synthèse d'Oxycodone	35
2. Usage commercial.....	35
II- 1996, année de lancement d'OxyContin®	37
A- Opérer un changement de culture	37

1. Observer les comportements	37
2. Rémunérer les leaders d'opinion.....	38
B- Élargir le marché des opioïdes dans la gestion de la douleur	39
1. La douleur, cinquième signe vital	39
2. Élargir l'étendue de l'indication des opioïdes.....	39
C- Cibler les Prescripteurs et Consommateurs	41
1. Médecins : faire prescrire au maximum OxyContin®	41
1. 1 Les Médecins ciblés	41
1. 2 Financer des formations	42
1. 3 « The more opioids doctors prescribe, the more money they make »	43
1. 4 Des cadeaux brandés OxyContin® (48)	44
2. Le patient devient consommateur	45
2. 1 Faire naître la demande chez les patients.....	45
2. 2 Des profils de patients atypiques (52).....	45
2. 3 Des inégalités territoriales (53)	45
D- Investir dans un puissant réseau de représentants.....	47
1. Un nombre de représentants significatifs et en augmentation annuelle (54)	47
2. Former les forces de vente	48
3. Récompenser les meilleurs vendeurs (56)	48
E- Les facteurs favorisant les abus.....	49
1. Caractéristiques intrinsèques du produit	49
1. 1 Une durée d'action effective de 8h contre 12h déclarée	49
1. 2 Formulation d'OxyContin® : une invitation à l'abus et au détournement	49
1. 3 Mises en garde inadéquates concernant le risque de dépendance dans la notice (64)	50
2. Disponibilité et facilité d'obtention grandissante	51
Partie 2 : PREMIERES HEURES DE GLOIRE ET PREMIERS CONFLITS	53
I- Mise en place d'une stratégie marketing agressive et trompeuse	53
A- Données cliniques	53
1. Mener son propre essai clinique.....	53
2. Des études cliniques utilisées à mauvais escient	53
2. 1 Étude de la dépendance chez des patients atteints de céphalées (67)	53
2. 2 Étude de la gestion de la douleur chez les grands brûlés (68)	54
2. 3 Étude du développement de la dépendance chez des patients hospitalisés (69).....	54
B- Faire la Publicité	56
1. Des vidéos promotionnelles destinées aux médecins	56
2. Partner Against Pain : un site internet multicanal.....	56
C- Un argumentaire marketing fort qui mène à l'abus	58
1. The One to start.....	58
2. The One to stay with	58

D-	Un budget considérable alloué à la promotion	59
1.	Des dépenses promotionnelles bien plus élevées que les concurrents (79)	59
2.	Répartition du budget dans la promotion	60
II-	Entorses à la loi, mises en garde par la FDA et procès	63
A-	Rappels par la FDA	63
1.	2001 : Premières prises de conscience de la FDA	63
1. 1	Changement dans la notice	63
1. 2	Les études cliniques utilisées à mauvais escient	65
2.	2003 : Deuxième rappel de la FDA	65
B-	Purdue contre la justice	67
1.	Les premiers règlements en justice	67
2.	Stratégies de défense	68
III-	Changement de formulation et explosion de la consommation d'héroïne	69
A-	Une nouvelle formulation porteuse d'espoir	69
1.	Éviter le mésusage	69
2.	Prolonger l'exclusivité	70
B-	Une conséquence catastrophique : De l'OxyContin® à l'héroïne	71
1.	Explosion de la consommation en Héroïne	71
2.	L'héroïne, une drogue bon marché et facilement disponible	74
Partie 3 :	ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE	77
I-	État des lieux de la crise sanitaire actuelle aux USA	77
A-	Données chiffrées	77
1.	Les 3 vagues d'épidémie (104)	77
1. 1	Années 1990 : les opioïdes d'ordonnance	77
1. 2	A partir de 2010 : l'héroïne	77
1. 3.	Depuis 2013 : les opioïdes synthétiques	78
2.	Opioïdes Prescrits	80
2. 1	Situation générale (102)	80
2. 2	Pratiques de prescription (106)	80
3.	Un bilan humain et financier lourd	81
3. 1	Bilan humain (108)	81
3. 2	Bilan financier	83
B-	Un déficit de prise en charge	85
1.	Les restrictions imposées aux traitements de substitution (112)	85
1. 1	Méthadone	85
1. 2	Buprénorphine et Naltrexone	86
2.	Des Médecins qui prescrivent peu (117)	87
2. 1	Manque de formation	87
2. 2	Dérogation	87

2. 3 La peur de l'inconnu	87
2. 4 La stigmatisation de la consommation d'opioïdes	87
3. Barrières financières	88
II- Déclaration de l'état urgence sanitaire par Donald Trump	89
A- Plan d'action	89
1. Les critères répondants à un état d'urgence sanitaire	89
2. Les actions mises en place	90
2. 1 Contrer les moteurs de la crise des opioïdes (123)	90
2. 2 Support Act (124).....	91
2. 3 Intégrer un maximum d'acteurs (125)	91
2. 4 Accompagner les intervenants de première ligne (126).....	92
B- 2 ans après la déclaration d'état d'urgence : les premières conclusions	93
1. Fermeture du plus gros distributeur de drogue du Darknet	93
2. Des résultats fournis par la Maison Blanche encourageants	93
3. Les États-Unis menacée par une troisième vague d'épidémie.....	94
III- Comment éviter un emballement de la crise des opioïdes en France ?	95
A- Des chiffres en progression.....	95
1. Évolution de la consommation des opioïdes (131)	95
2. Intoxications	96
3. Indications et Profil des prescripteurs	97
B- Les Mesures préventives pour prévenir une crise française	98
1. Oxycodone, principe actif classé stupéfiant.....	98
1. 1 Indications	98
1. 2 Support de prescription	99
1. 3 Modalités de prescription.....	100
1. 4 Encadrement de la publicité	100
2. Mesures mises en place par l'ANSM pour prévenir une crise évitable	101
2. 1 Maintenir une surveillance sanitaire	101
2. 2 Renforcer la sécurité des médicaments	102
2. 3 Informer le Grand Public	102
2. 4 Rendre disponible la Naloxone	102
2. 5 Renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé.....	102
2. 6 Améliorer le parcours de soins.....	103
3. Éviter la crise sans couper l'accès aux médicaments.....	104
Conclusion	105
Bibliographie.....	107
Annexes.....	115

Liste des Figures

Figure 1 : Mécanisme d'action des récepteurs opioïdes.....	26
Figure 2 : Propriétés pharmacologiques des opioïdes.....	28
Figure 3- Montant médian reçu par le médecin en fonction du volume d'opioïdes prescrit.....	43
Figure 4 - Exemples de cadeaux brandés OxyContin® distribués aux médecins.....	44
Figure 5 - Nombre de postes de délégués médicaux dédiés à la promotion d'OxyContin® entre 1996 et 2002.....	47
Figure 6- Total des ventes et prescriptions d'OxyContin® entre 1996 et 2002 et pourcentage d'augmentation annuel.....	51
Figure 7 - Dépenses liées à la promotion pour trois opioïdes analgésiques durant les six premières années de commercialisation	59
Figure 8 - Représentation du budget promotionnel dédié à OxyContin® en 2001	60
Figure 9 - Indication d'OxyContin® approuvée par la FDA, 1995 et 2001	63
Figure 10 - Texte approuvé par la FDA figurant dans la section d'avertissements d'OxyContin® de la notice (1995 et 2001)	64
Figure 11 - Taux de décès mensuel lié à l'héroïne durant l'année 2004	71
Figure 12 - Drogues utilisées pour un usage détourné.....	72
Figure 13 - Proportion de drogues consommées pour un usage récréatif entre 2010 et 2012	73
Figure 14 - Évolution du prix moyen d'un gramme d'héroïne pure (en Dollars US).....	74
Figure 15 - Les trois vagues de l'augmentation des décès par surdose d'opioïdes	79
Figure 16 - Tendances des taux annuels de prescription d'opioïdes dans l'ensemble des ordonnances et à posologie élevée	80
Figure 17 - Nombre de décès liés à une overdose aux Etats Unis par genre, tout âge confondu entre 1999 et 2008.....	81
Figure 18 - Nombre de décès liés à une overdose aux Etats Unis selon la drogue responsable, tout âge confondu entre 1999 et 2008	82
Figure 19 - Répartition du fardeau économique de la surdose, de l'abus et de la dépendance liés aux opioïdes d'ordonnance	83
Figure 20 - Évolution de la consommation des principaux opioïdes forts en France entre 2006 et 2017.....	95

Figure 21 - Évolution des notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016 dans la banque nationale de pharmacovigilance	96
Figure 22 - Part des prescripteurs en pourcentage par antalgiques stupéfiants et par indication	97
Figure 23 - Exemple de prescription de médicament stupéfiant sur ordonnance sécurisée (136).....	99

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Classification des antalgiques selon l'OMS	24
Tableau 2 : Classification des opioïdes selon la structure chimique.....	24
Tableau 3 : Classification des opioïdes selon leur action sur les récepteurs opioïdes	25
Tableau 4 : Les différents types de récepteurs opioïdes	27
Tableau 5 - Exemples d'actions mises en place aux USA pour contrer la crise des opioïdes	90

Liste des Abréviations

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
APF	American Pain Fundation
ASOS	Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CEA	Council of Economic Advisers
CEIP-A	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et addictovigilance
DEA	Drug Enforcement Administration
DMS	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTA	Décès Toxiques par Antalgiques
FDA	Food and Drug administration
FD&A	Federal Food, Drug and Cosmetic
GAO	General accounting office
HAS	Haute autorité de santé
JCAHO	Joint Commission over the organization's handling of pain management standards
OFMA	Observatoire Français des médicaments antalgiques
OMS	Organisme mondial de la santé
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
OSIAP	Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible
MSA	Master Settlement Agreement
SAMSHA	Substance Abuse and Mental Health Services Administration
SNC	Système nerveux central

Glossaire

Nomadisme médical : Comportement de certains patients qui multiplient les visites chez différents professionnels de santé afin d'obtenir de multiples ordonnances médicales d'un même médicament.

Opiacé : Substance dérivée de l'opium et agissant sur les récepteurs opiacés.

Opioïde : Substance psychotrope de synthèse ou naturelle dont les effets sont similaires à ceux de l'opium sans y être chimiquement apparentés.

Opiophobie : Crainte irrationnelle observée chez les médecins, ne reposant sur aucune preuve que l'utilisation appropriée des analgésiques opioïdes poussera les patients à la dépendance.

Pills mill : (ou moulin à comprimés en Français). Il s'agit d'un établissement illégal qui ressemble à une clinique où les médecins prescrivent des analgésiques sur demande du patient sans examen physique et suivi médical. Les moulins à comprimés contribuent à l'épidémie d'opioïdes aux États-Unis et font l'objet d'un certain nombre d'initiatives législatives au niveau des États.

Introduction

En 2015, et pour la première fois depuis 100 ans, l'espérance de vie a diminué aux États Unis (1). Ce phénomène inconnu s'explique par la hausse du taux de mortalité dans une classe d'âge relativement jeune (25-54 ans). En cause : les overdoses liées aux opioïdes. Aujourd'hui, la mortalité par abus de « Painkillers » représente une problématique de santé majeure aux États Unis. Plus de 130 personnes meurent quotidiennement d'une surdose liée aux opioïdes. Désormais, ces molécules tuent plus que les accidents de la route ou les armes à feu. On estime qu'au minimum 2 millions de personnes sont dépendantes aux opioïdes aux États Unis, soit près d'un habitant sur 100.

Au cours de leur histoire, les États-Unis ont dû faire face à des épidémies de drogues (crack dans les années 1980, métamphétamine dans les années 1990), pourtant aucune d'elles n'ont été aussi importantes et mortelles que la crise actuelle. La crise des opioïdes a débuté dans les années 1990 avec l'arrivée sur le marché de médicaments anti-douleur dérivés de l'opium. Le premier événement qui a lancé l'épidémie a été la commercialisation d'OxyContin® en 1996 par Purdue Pharma. OxyContin® est un analgésique opioïde fort qui procure aux patients un soulagement immédiat des douleurs chroniques grâce à sa formulation à libération contrôlée permettant une action pendant douze heures.

A l'époque, ce médicament est reçu comme une véritable révolution médicale. Grâce à des campagnes marketing agressives, les ventes d'OxyContin® explosent et rapportent au laboratoire dès 1996 plus de 45 millions de dollars jusqu'à atteindre 1 milliard de dollars en 2000. Aujourd'hui, la famille Sackler, propriétaire de Purdue, représente l'une des familles américaines les plus riches avec une fortune collective estimée à 13 milliards de dollars en 2017 selon un article du NewYorker. Bien que le médicament n'ait pas montré une efficacité supérieure aux autres opioïdes sous prescription, il devient en 2001 l'opioïde le plus prescrit dans le pays pour le traitement des douleurs sévères à modérées.

Désormais, la crise ne se limite plus aux opioïdes obtenus sur ordonnance : retour de l'héroïne, développement des opioïdes synthétiques tel que le Fentanyl ou Carfentanyl, ... Depuis 1999, plus de 770 000 américains sont morts d'overdoses relatives aux opioïdes. Le nombre de décès annuel a été multiplié par 4 entre 1999 et 2017(2). Devant ces chiffres alarmants et en augmentation exponentielle, le Président Donald Trump déclara l'état d'urgence aux États-Unis le 26 octobre 2017.

Mais alors, comment la commercialisation d'OxyContin® a-t-elle menée les États-Unis à la crise actuelle des opioïdes ? Comment le gouvernement américain peut-il parvenir à endiguer cette épidémie, plus de 20 ans après son commencement ?

Ce travail reviendra sur le succès commercial d'OxyContin®, dont le lancement est considéré comme l'une des plus grandes campagnes Marketing Pharmaceutique. L'analyse nous permettra de comprendre l'ensemble des stratégies mises en place par Purdue pour créer un véritable Blockbuster et ouvrir le marché des opioïdes aux États Unis. Deuxièmement, nous nous placerons quelques années après le lancement d'OxyContin®. Alors que les ventes progressent exponentiellement, la FDA fait part de ses premières mises en garde : faux articles scientifiques, arguments mensongers, ... Dès 2003, les procès contre Purdue fleurissent mais n'empêchent pas pour autant le laboratoire de vendre et s'enrichir.

La dernière partie de ce travail sera consacrée à un état des lieux de la situation aux USA et aux enjeux de santé publique auxquels doit faire face ce pays. Finalement, nous étudierons le modèle de la France afin d'évaluer la situation sanitaire et voir comment le pays se prévient d'un emballement de la crise des opioïdes.

(1) L'espérance de vie a diminué de 2 mois entre 2014 et 2017 (passant de 78,8 à 78,5 ans)

(2) Le nombre total de décès a bondi de 16,849 en 1999 à 70,237 en 2017.

Partie 1 : L'ETABLISSEMENT D'UN BLOCKBUSTER

Le terme anglophone « blockbuster » est attribué à un médicament générant plus d'un milliard de dollars sur un an. Trois exemples célèbres, développés par le laboratoire Pfizer sont le Viagra®, l'antidépresseur Zoloft® et l'anticholestérol Lipitor®. OxyContin® a rapporté plusieurs milliards de dollars au laboratoire Purdue. Il est considéré comme un blockbuster.

I- La famille des opioïdes

A- Description des opioïdes

1. Histoire

L'opium est une substance naturelle d'origine végétale, extraite d'une plante appelée pavot somnifère, *Papaver Somniferum*. (3)

Cette substance est récoltée par incision des capsules de pavots, desquelles s'écoulent un latex blanc laiteux qui sèche en résine brune.

On appelle « opiacés » toute substance dérivée de l'opium.

Tous les opiacés sont d'origine naturelle, même s'ils sont obtenus par hémisynthèse à partir de produits extraits de l'opium.

Parmi les molécules directement extraites de l'opium on trouve par exemple la morphine, la codéine, la papavérine, la thébaine, ... A partir de ces molécules, il est possible d'obtenir par hémisynthèse d'autres molécules comme l'héroïne, l'oxycodone, l'hydromorphone,...(4)

L'utilisation de l'opium a traversé les siècles. Ses effets sédatifs étaient connus depuis l'antiquité tandis que son utilisation comme antalgique commença au Moyen Age avec l'avancée de la médecine arabe et perse.

L'utilisation de l'opium en thérapeutique remonterait au temps des Sumériens. Dès 3000 avant JC, des tablettes gravées représentent des cultures de pavots.

Galien, au IIe siècle, utilise l'opium dans la célèbre formule de la *thériaque*, reconnue pour son action contre les poisons et venins mais aussi contre de nombreuses maladies. (5)

Au XIXe siècle, les progrès de la chimie ont permis de découvrir les différents alcaloïdes de l'opium. L'isolement du principal principe actif du pavot somnifère a été réalisé en 1804 par deux pharmaciens Français, Derosne et Seguin. Mais c'est l'allemand, Sertüner qui, en 1805, vérifiera ses propriétés narcotiques et nommera ce composé Morphine, notée d'après Morphée, dieu des rêves. (6)

Au fil des années, des substances ont été synthétisées chimiquement et ressemblent soit par leur structure, soit par leur activité à la morphine. Toutes ces molécules sont rassemblées sous le terme d'opioïdes, à distinguer du terme « opiacé » explicité plus haut.

2. Classification

2.1 Classification des antalgiques (OMS) (7)

En 1996, l'OMS a édité des recommandations relatives à la prise en charge médicamenteuse de la douleur. Les antalgiques sont rangés sur une échelle à 3 niveaux. Le premier niveau de l'OMS représente les molécules utilisées pour traiter les douleurs faibles à modérées.

Dans le cas où la douleur persiste ou s'accroît, le médecin a recours au niveau 2 et prescrit un opioïde faible.

En cas d'échec ou de douleurs très intenses, il peut être nécessaire d'envisager le niveau 3.

Dans ce cas, le recours aux opioïdes forts est indiqué.

Niveau I : antalgiques non opioïdes	Aspirine AINS Paracétamol
Niveau II : Opioïdes Faibles	Codéine Tramadol
Niveau III : Opioïdes Forts	Morphine Fentanyl Hydromorphine Oxycodone

Tableau 1 : Classification des antalgiques selon l'OMS

2.2 Classification selon la structure chimique

Les opioïdes peuvent se classer selon la structure chimique.

Opioides	Naturels	Semi-synthétiques	Synthétiques
Définition	Directement issus du pavot	Obtenus par modification de la structure chimique des opioïdes naturels	Produits à partir de produits chimiques
Exemples	Morphine, Codéine	Buprénorphine, Hydromorphone, Oxycodone	Méthadone, Mépéridine

Tableau 2 : Classification des opioïdes selon la structure chimique

2.3 Classification selon leur action sur les récepteurs opioïdes (8)

Les opioïdes ont été classés en trois catégories en fonction de leurs actions sur les récepteurs.

	Agoniste Pur	Agoniste Partiel antagoniste	Antagoniste
Action	Stimulation des récepteurs opioïdes	Liaison aux récepteurs opioïdes provoque: des effets limités (agoniste partiel) aucun effet (antagoniste compétitif)	Pas d'activation des récepteurs. Utilisé pour renverser une surdose et dépression respiratoire.
Exemples	Codéine, morphine, Oxycodone, Fentanyl, Sulfentanil, Méthadone,..	Buprénorphine, nalbuphine	Naloxone, Nalrexone, Methylnaltrexone

Tableau 3 : Classification des opioïdes selon leur action sur les récepteurs opioïdes

B- Pharmacologie

Le corps humain dispose de différents mécanismes de régulation des messages douloureux. Parmi ces mécanismes, l'organisme peut produire des opioïdes endogènes, ligands naturels de récepteurs spécifiques appelés Récepteurs Opioïdes. Le système opioïde endogène a été découvert en 1975 par John Hughes et Hans Kosterlitz.

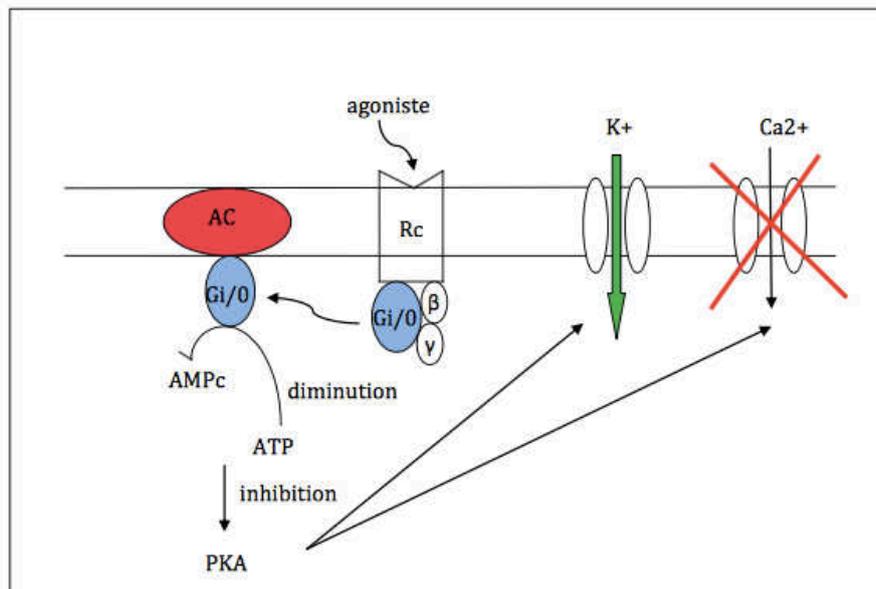
1. Les récepteurs opioïdes

1.1 Fonctionnement

Les opioïdes sont définis comme toute substance exogène, naturelle ou synthétique qui se fixe à un récepteur opioïde spécifique et qui produit un effet semblable à celui de la morphine.

L'existence dans le cerveau de récepteurs spécifiques des opiacés a été démontré pour la première fois en 1973.

Ces récepteurs font partis de la superfamille des récepteurs à 7 hélices transmembranaires, couplés à des protéines G. Leur activation au niveau de la membrane neuronale provoque une libération d'adénylate cyclase au sein de la cellule et induit en cascade une diminution de la synthèse d'AMP cyclique, une inhibition indirecte des canaux Ca^{2+} voltage-dépendant ainsi qu'une ouverture des canaux potassiques. Cette cascade entraîne une hyperpolarisation membranaire et un blocage de la relâche des neurotransmetteurs impliqués dans la transmission du message douloureux (glutamate, substance P). De cette façon, la sensation de douleur est atténuée. (9)



AC : Adénylate Cyclase

Rc : Récepteur

AMPC : Adénosine Mono Phosphate cyclique

ATP : Adénosine Tri Phosphate

PKA : Protéine K A

Figure 1 : Mécanisme d'action des récepteurs opioïdes

1. 2 Types de récepteurs

Les récepteurs opioïdes sont en majeure partie situés dans les régions cérébrales et médullaires, régions impliquées dans la transmission et la modulation du message de la douleur.

Ils sont au nombre de 3 : μ , δ , κ . Un quatrième récepteur a été découvert par la suite, le récepteur ORL1 (Opioid Receptor Like 1) (10)

	μ	δ	κ	ORL 1
Localisation	Cerveau (Cortex cérébral, Amygdale, Hippocampe, Thalamus) Moelle épinière Système digestif	- Cerveau (Système limbique, Hypothalamus Tronc cérébral)	Cerveau (Hypothalamus, Substance grise, Claustrum) Moelle épinière	Cerveau (Cortex cérébral, Amygdale, Hippocampe, Noyau septale, Hypathalamus) Moelle épinière
Fonctions principales	Analgésie supraspinale Dépression respiratoire Myosis Euphorie Réduction de la motilité et du transit intestinale Dépendance physique	Analgésie Effets antidépresseurs Dépendance physique	Analgésie de la moelle épinière Sédation Myosis Inhibition de la libération de l'hormone ADH	Anxiété Dépression Appétit Développement d'une tolérance des récepteurs mu
Ligands opiacés endogènes préférentiels	Endomorphines 1	Enképhalines, b-Endorphines	Dynorphines	

Tableau 4 : Les différents types de récepteurs opioïdes

2. Propriétés pharmacologiques des opioïdes

Dans l'organisme, les opioïdes exogènes vont mimer les effets des opioïdes endogènes. (enképhalines, endorphines et dynorphines)

L'activité pharmacologique des opioïdes varie selon leur action sur les récepteurs (Fort, Intermédiaire, Faible).

Par exemple, l'oxycodone est considérée comme un opioïde fort du fait de sa forte activité pharmacologique sur les récepteurs. Son action est 10 fois plus puissante que la morphine (10).

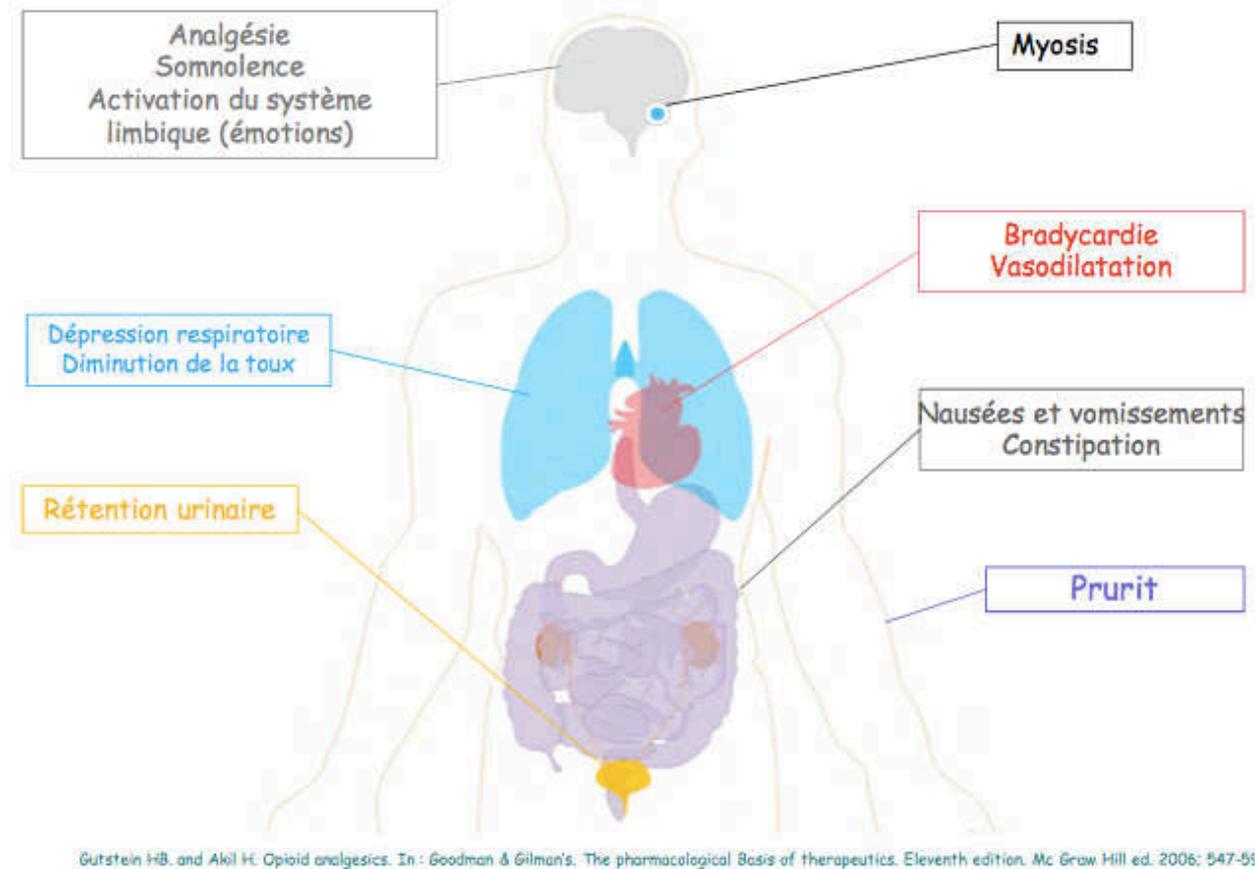


Figure 2 : Propriétés pharmacologiques des opioïdes

2. 1 Système nerveux central (8)

En stimulant les récepteurs opioïdes situés dans le SNC, les opioïdes induisent une analgésie. Toutefois, ils provoquent aussi des effets secondaires tels que dépression respiratoire, nausées et vomissements, myosis,...

Action antalgique

Les opioïdes entraînent une régulation de la douleur sur 3 niveaux : Régulation cérébrale, supra-spinale et spinale.

L'action supra-spinale des opioïdes permet le renforcement des inhibiteurs descendants et modifie la perception de la sensation douleur.

Au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière, par action pré et post synaptique, les opioïdes inhibent la transmission des messages nociceptifs entrants.

Somnolence

A faible dose, les opioïdes agissent comme analgésique, sans provoquer d'altérations des sens. Mais, à plus forte dose, les opioïdes peuvent entraîner une somnolence en agissant au niveau des récepteurs du système nerveux central. Le patient peut entrer dans un état de rêve éveillé, sa conscience est altérée. Chez le sujet âgé, la confusion mentale et la dysphorie sont fréquentes.

Nausées et vomissements

Les nausées touchent 10% à 40% des patients traités avec opioïdes.

Celles-ci sont causées par :

- la stimulation de la zone chémoréceptrice
- une stase gastrique qui provoque un retard de la vidange gastrique

Dépression respiratoire

La dépression respiratoire est la principale cause de décès par intoxication aux opioïdes.

De manière dose-dépendante, les opioïdes diminuent la réponse des centres bulbaires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques et dépriment les centres bulbaires impliqués dans la régulation de la fréquence respiratoire. Cette dépression mène à une réduction de la fréquence et de l'amplitude des mouvements respiratoires.

Les opioïdes ont également une action antitussive (d'où le fait qu'on retrouve la codéine ou la dextrométhorphan dans certains sirops antitussifs)

Myosis

En stimulant le noyau parasympathique d'Edinger-Westphal du nerf oculaire commun, les opioïdes entraînent un myosis qui peut parfois être très intense. On parle de pupille en « tête d'épingle ».

2. 2 Système gastro-intestinal (13)

La constipation est l'effet indésirable le plus fréquent et persistant.

De façon générale, les opioïdes augmentent le tonus de la musculature lisse au niveau de tous les segments du tractus gastro-intestinal et diminuent les contractions propulsives.

Au niveau de l'estomac, ils ralentissent la motilité et la vidange gastrique.

Au niveau de l'intestin, le temps de transit est allongé du fait de la diminution du péristaltisme. Les selles sont desséchées à cause de la diminution de sécrétion de liquide. Enfin, le tonus du sphincter anal est augmenté. L'effet final est donc constipant.

2.3 Système cardiovasculaire

Les opioïdes entraînent une vasodilatation des veines et artérioles périphériques. Cette dilatation entraîne une hypotension orthostatique et une diminution du travail du cœur.

2.4 Actions diverses

Prurit

La libération d'histamine par les mastocytes et la vasodilatation cutanée peuvent provoquer rougeur et prurit au niveau du visage et du cou.

Cet effet secondaire est retrouvé dans 5 à 10% des cas, plus fréquemment avec les opioïdes naturels comme la codéine et la morphine.

Rétention urinaire

Les opioïdes augmentent le tonus des fibres circulaires du sphincter vésical, tandis que de l'autre, ils diminuent le tonus des fibres longitudinales.

Myoclonies

Les opioïdes entraînent des activités musculaires squelettiques cloniques qui s'expriment par des sursauts d'intensité et de fréquence variable. La myoclonie est un marqueur que la posologie maximale de l'opioïde est probablement atteinte.

C- Méfaits des opioïdes

Tout médicament est susceptible d'exposer l'utilisateur à des effets indésirables. Le médecin doit analyser la balance bénéfice risque avant de tirer la conclusion d'utiliser une molécule en thérapeutique.

En plus de pouvoir exposer le patient à des effets indésirables « classiques », les opioïdes exposent à des risques d'addiction, dépendance, tolérance, ...

Lorsque l'héroïne, l'oxycodone ou tout autre opioïde circule dans le sang jusqu'au cerveau, ils se fixent sur les récepteurs opioïdes à la surface des neurones des cellules cérébrales. La fixation d'une molécule sur le récepteur déclenche des processus biochimiques cérébraux de récompense. Ces signaux sont similaires à ceux observés avec des sentiments de plaisir comme durant des activités d'alimentation ou de sexe.

1. Dépendance

1.1 Définitions

Selon le *dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances* de Denis Richard et Jean Louis Senon, la dépendance est une situation d'assujettissement d'un individu à la prise d'une drogue. L'interruption de cette dernière entraîne un malaise psychique, voire physique, qui incline le sujet à pérenniser sa consommation. (17)

La dépendance se divise en deux composantes : dépendance physique et dépendance psychique.

La dépendance physique correspond à un état d'adaptation de l'organisme, qui, pour conserver son équilibre nécessite un apport régulier d'une substance chimique exogène. Elle se manifeste par des symptômes physiques observés lors du sevrage ou de la tolérance. (15)

L'addiction, aussi qualifiée de dépendance psychique, fait référence à une consommation excessive et incontrôlée d'une substance, en dépit des conséquences néfastes.

L'addiction peut se définir comme une pathologie cérébrale définie par une dépendance à une substance ou une activité, avec des conséquences qui sont délétères. Les substances impliquées peuvent être diverses : alcool, drogues, médicaments, tabac, ...

Le National Institute of Drug Abuse a défini l'addiction comme « une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives » (12)

La consommation de la substance devient un besoin impérieux, supérieur à un comportement physiologique fondamental qu'est la nutrition par exemple.

Les opioïdes entraînent à la fois dépendance et addiction. D'autres drogues comme la cocaïne ne provoquent que de l'addiction car elle n'entraîne pas de syndrome de sevrage à l'arrêt. (16)

Le mécanisme de la dépendance est divisé en 3 phases (18) :

- la lune de miel: le patient est soulagé, libéré de ses tensions
- la pause de tentative de gestion de la dépendance: le patient fait face à ses premières expériences de manque
- la lune de fiel: le patient devient incapable de gérer sa consommation. Son unique préoccupation est d'échapper au manque. La sensation de bien-être disparaît très vite après une nouvelle consommation.

1. 2 Classification

Le diagnostic de l'addiction repose sur des critères créés par l'American Psychiatric Association dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM V). (13)

Les 11 Critères diagnostiques du DSM V de l'American Psychiatric Association sont les suivants :

- Besoin impérieux et irrésistible de consommer la substance ou de jouer
- Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou au jeu
- Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ou au jeu
- Augmentation de la tolérance au produit addictif
- Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ou du jeu
- Incapacité à remplir des obligations importantes
- Usage même lorsqu'il y a un risque physique
- Problèmes personnels ou sociaux
- Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité
- Activités réduites au profit de la consommation ou du jeu
- Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques

Lorsque le patient répond à 2 ou 3 critères, l'addiction est dite faible. De 4 à 5 critères, l'addiction est modérée. Enfin, à partir de 6 critères l'addiction devient sévère.

1. 3 Mécanisme biologique (14)

L'addiction aux opioïdes est un phénomène complexe qui cause d'importantes conséquences autant sur le plan psychologique que social. Elle se caractérise par des troubles du comportement étroitement liés aux troubles fonctionnels des neurones du SNC.

Le système opioïde endogène joue un rôle essentiel dans le mécanisme de l'addiction.

Les récepteurs opioïdes et les peptides opioïdes endogènes sont présents en grande quantité dans les structures cérébrales qui contrôlent les phénomènes de récompense. Les opioïdes détournent le fonctionnement du circuit de la récompense en agissant sur ce circuit avec plus de force et de persistance que les stimulants endogènes.

Au niveau du noyau accumbens, les opioïdes, par stimulation des récepteurs mu et delta, augmentent la libération de dopamine dans le système limbique.

Dans l'aire tegmentale ventrale, les opioïdes inhibent l'activité GABAergique en agissant sur les récepteurs mu, majoritairement présents au niveau présynaptique des neurones GABA. Cette inhibition favorise l'activité des neurones à dopamine.

La libération de dopamine dans le noyau accumbens joue un rôle majeur dans le développement de l'addiction. Lors d'une consommation aiguë, la dopamine exerce une action dans le renforcement positif (comme la motivation, ou la gratification). Lorsque la consommation s'arrête, la libération de dopamine diminue et entraîne un état émotionnel négatif qui incite l'utilisateur à re-consommer pour augmenter à nouveau la libération de dopamine.

Au fur et à mesure, la consommation chronique s'installe et induit un état dépendant.

Cette activation du système opioïde endogène conduit à un effet renforçant des opioïdes.

Un effet est dit « renforçant » lorsque l'apprentissage et la mise en mémoire d'actions plaisantes incitent la personne à les répéter.

Les agonistes mu sont ceux qui ont la plus forte efficacité pour induire des effets renforçants. Les agonistes delta peuvent aussi induire des effets renforçants, mais leur puissance d'action est cent fois plus faible que les agonistes mu.

2. Tolérance

La tolérance correspond à un état d'adaptation de l'organisme dans lequel l'exposition à une substance induit des changements qui mènent à une diminution d'un ou de plusieurs des effets de cette substance avec le temps. Cette tolérance s'acquiert par des modifications complexes à la fois pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Les organes qui sont chargés du métabolisme et de l'homéostasie comme le foie, les reins, les poumons augmentent leur efficacité pour dégrader et éliminer la drogue avant que celle-ci n'endommage le cerveau. C'est ce que l'on appelle la tolérance métabolique.

En plus, on observe une tolérance fonctionnelle. La désensibilisation des récepteurs aux opioïdes conduit à une diminution de réponse du récepteur.

De nombreux autres mécanismes de tolérance complexes existent comme la modification des niveaux d'expression de certaines protéines de signalisation (protéines G ou adénylate cyclase) par exemple.

Finalement, la molécule perd en efficacité, le consommateur doit augmenter la dose pour obtenir le même effet. Le consommateur entre dans une consommation dépendante et le risque d'overdose augmente. (20)

3. Sevrage

Le syndrome de sevrage correspond à l'ensemble des symptômes associés à un arrêt partiel ou complet d'une substance psychoactive consommée de façon régulière. (21)

Ce syndrome peut survenir même après quelques jours.

Les symptômes du sevrage sont proches de ceux d'une grippe : rhinorrhées, larmoiements, douleurs musculaires, frissons. A partir de 24 à 48 heures, des crampes musculaires et abdominales apparaissent. La gravité des symptômes est proportionnelle aux doses d'opioïdes consommées et à la durée de la dépendance.

Les symptômes du sevrage ne mettent pas la vie du patient en danger, mais peuvent le pousser à reconsommer son médicament, ou pire, se tourner vers des opioïdes de sources non médicales. Pour éviter ce phénomène, il est important de diminuer lentement la dose du médicament, sur plusieurs semaines ou plusieurs mois.

4. Overdose

Selon l'OMS, l'incidence des overdoses mortelles chez les personnes dépendantes aux opioïdes s'élève à 0,65% par an. Les personnes dépendantes aux opioïdes sont plus exposées aux overdoses. Dans la plupart des cas, les overdoses ne sont pas mortelles. (22)

4.1 Toxidrome

L'overdose se définit comme la prise d'une dose excessive de molécule psychoactive susceptible d'entraîner la mort.

L'overdose liée à la prise d'opioïdes entraîne une dépression du système nerveux central à l'origine d'une triade clinique singulière et facilement identifiable.

La dépression respiratoire est la conséquence clinique la plus redoutée lors d'une overdose aux opioïdes. L'association opioïdes, alcool et sédatifs augmente les risques de dépression respiratoire et donc de décès.

Le toxidrome d'une overdose aux opioïdes, quasi pathognomonique est le suivant (23) :

- Troubles de la conscience (coma calme, hypotonique)
- Bradypnée définie par une fréquence respiratoire <12 cycles/min, voire parfois une apnée
- Myosis serré bilatéral qualifié de « tête d'épingle »

Ce toxidrome fait suite à une overdose par morphinomométique, mais il est impossible de préciser la molécule en cause.

4.2 Facteurs de risque (24)

Il existe des facteurs de risque de décès par surdose liés à des raisons médicales et non médicales telles que l'âge, la comorbidité mentale et troubles médicaux, toxicomanie, les sources de stress psychologique et social.

Ils comprennent par exemple les éléments suivants :

- Personne aux alentours de la cinquantaine
- Antécédents de toxicomanie, y compris sur ordonnance et drogues illicites et alcool
- Troubles mentaux et médicaux concomitants
- Forte dose d'opioïdes journalière prescrite
- Co-prescription avec des benzodiazépine ou antidépresseur
- Chômage
- Abus de polysubstances (comme alcool ou tabac)
- Naïveté aux opioïdes
- Sortie récente de prison
- Sortie récente d'un traitement de la toxicomanie fondé sur l'abstinence
- Apnée du sommeil
- Complications cardiaques ou pulmonaires (Infections respiratoires, asthme)
- Intensité de la douleur (Élevée, faible, modérée, modérée à sévère, sévère)

D- Oxycodone, substance active de l'OxyContin®

1. Synthèse d'Oxycodone

Dès le début du XXe siècle, de nombreux opioïdes ont été synthétisés après que la morphine ait été synthétisée à partir de l'opium.

L'Oxycontin® est un médicament antalgique délivré sur ordonnance dont la substance active est l'oxycodone.

L'oxycodone n'est pas naturellement présente dans l'opium (comme peuvent l'être la morphine ou la codéine), mais est synthétisée à partir de la thébaïne, elle-même issue du pavot.

Sa première synthèse remonte à 1916, Martin Freud et Edmund Speyer. (25)

2. Usage commercial

Aux États Unis, le premier médicament mis sur le marché contenant de l'oxycodone, fut le Percocet®, en combinaison avec le paracétamol. Autorisé en 1976, sa durée d'action est de 4 à 6 heures. (26)

Le Percodan®, mis sur le marché dès 1989, se présente associé à l'aspirine. (27)

Quant à Oxycontin®, commercialisé à partir de 1996, il se présente avec une unique substance active : l'oxycodone.

L'ensemble de ces médicaments sont utilisés comme anti-douleurs, regroupés sous le terme de « Painkillers ».

II- 1996, année de lancement d'OxyContin®

Dans les années 1980, Le laboratoire Purdue Pharma lance un antalgique innovant appelé MS Contin®. Composé de Morphine, sa formule est brevetée pour une action dite contrôlée (d'où l'abréviation « Contin » pour « continue »).

A la fin de la décennie, son brevet touchant à expiration, les dirigeants de Purdue commencèrent à s'interroger pour mettre en place un médicament susceptible de le remplacer.

Purdue décida alors de mettre en place un comprimé d'Oxycodone pure, avec une formulation prolongée semblable à MS Contin®.

En 1995, la FDA autorise la mise sur le marché d'OxyContin®. Un an plus tard, le laboratoire commence à le commercialiser aux États Unis. Sa forme à libération prolongée lui donne un avantage concurrentiel non négligeable car il permet une durée d'action effective sur 12 heures, tandis que ses concurrents comme la morphine permettent un soulagement des douleurs pendant seulement 4 à 6 heures.

A- Opérer un changement de culture

Jusqu'au milieu des années 1980 et début des années 1990, les médecins prescrivaient rarement des opioïdes, principalement en raison de la crainte d'accoutumance des patients. L'enseignement médical conventionnel associait le traitement par opioïdes avec dépendance et tolérance.

Selon Andrew Kolodny (Co-directeur de l'Opioid Policy Research Collaborative), la crise des opioïdes a démarré par un changement de culture parfaitement orchestré par Purdue. (28)

1. Observer les comportements

Avant de commercialiser OxyContin®, le laboratoire Purdue a réalisé des enquêtes chez les médecins afin d'observer les potentielles barrières au succès de leur médicament.

Le plus gros problème qui a été communiqué par les médecins a été leur inquiétude relative au potentiel d'abus des opioïdes. Marcus Reidenberg, professeur de pharmacologie utilise le terme de « Fear of Creating Addicts » (peur de créer des toxicomanes)

Au début des années 1990, plusieurs médecins commencèrent à s'élever et à inviter leurs pairs à reconsidérer leur opinion relative à l'usage des opioïdes.

Russel Portenoy est un neurologue spécialiste de la douleur de très bonne réputation. Il est à l'origine de nombreux articles sur la douleur. Il était considéré comme « le roi de la douleur ». Il dirigeait un groupe de leaders d'opinions et d'experts médicaux affirmant que « *les risques de dépendances aux opioïdes étaient minimes et que le fait de ne pas traiter la douleur était cruel et équivalait même à de la négligence médicale* » (29)

En 1993, il publie un article dans le New York Times intitulé *Patients for Pain relief not Addiction in Pain Relief*. (30)

Dans l'article, le Docteur Portenoy déclare que le pire des effets indésirables liés aux opioïdes est le mépris et la discrimination auxquels font face les patients que ce soit par leur famille, employeur ou même par le corps médical.

Il cherche aussi à combattre l'idée que les patients traités par opioïdes n'ont pas de perte de contrôle ou de consommation compulsive comme peuvent le penser les médecins.

Pour lui, il existe une différence entre les drogués aux opioïdes et les patients traités avec opioïdes « *Opiate addicts are fundamentally different from average medical patients* » (30).

2. Rémunérer les leaders d'opinion

Progressivement, les mentalités commencent à changer et le docteur Portenoy ressent un changement d'attitude auprès de ces confrères.

Lors de conférences qu'il donnait sur le sujet du traitement de la douleur chronique, il remarque que les médecins s'intéressent de plus en plus aux stupéfiants, posent des questions sur leurs usages et deviennent moins hostiles.

Rapidement, Purdue repère le docteur Portenoy et l'intérêt qu'il peut jouer dans le succès commercial d'OxyContin®. C'est pourquoi, le laboratoire se mit à le financer avec pour objectif de mettre fin à la réticence des médecins et au « mythe médical » de l'addiction et des risques d'abus associés aux opioïdes.

Par la suite, Purdue rémunérera plusieurs experts pour parler des opioïdes et vaincre « l'opioïphobie ».

Ce changement de culture a été soutenu par deux organisations professionnelles spécialisées dans le traitement de la douleur : l'*American Academy of Pain Medicine* et l'*American Pain Society*.

En 1997, ces organisations publièrent un article sur l'usage des opioïdes dans le traitement des douleurs chroniques *The Use of Opioids for the Treatment of Chronic Pain*.

Cet article était le fruit du comité dirigé par le docteur David Haddox, rémunéré par Purdue. Par la suite, David Haddox, deviendra directeur médical de Purdue. Aujourd'hui il est vice-président. (31)

En mettant de son côté des acteurs clefs, Purdue réussit à créer un climat de confiance entre le laboratoire et les médecins. Les médecins se sentent prêts à changer leurs habitudes et à prescrire des opioïdes, ils sont dé-responsabilisés. Désormais, les opioïdes ne sont plus réservés aux personnes gravement malades mais peuvent et doivent être utilisés plus largement.

Cette révolution aura profité à OxyContin® mais aussi à tous les opioïdes sur le marché.

B- Élargir le marché des opioïdes dans la gestion de la douleur

Dans les années 1990, les pratiques médicales aux États-Unis commencent à changer vers une utilisation plus libérale des opioïdes dans le cadre de douleurs chroniques non liées au cancer. Purdue a joué un rôle prépondérant dans cet élargissement du marché.

Le laboratoire ne souhaitant pas réduire OxyContin® à un marché de niche, limité aux douleurs sévères cancéreuses, chercha à élargir le marché à l'ensemble de la gestion de la douleur.

L'objectif de Purdue était de faire prescrire OxyContin® à un maximum de personnes. Le laboratoire souhaitait donner à OxyContin® une image de « médicament à tout faire », capable de guérir toutes les maladies.

1. La douleur, cinquième signe vital

Vers la fin des années 90, des associations comme l'*American Pain Foundation*, dont le Docteur Portenoy était directeur, ont commencé à s'attaquer à l'épidémie des douleurs non traitées. (32) En 1995, l'APF demanda à ce que la douleur soit traitée comme le *fifty vital sign* (cinquième signe vital). La douleur est aussi importante que la pression artérielle, la température, le rythme cardiaque et la respiration et doit donc être surveillée de près par les médecins. (33)

Dans cette démarche, les professionnels de santé sont invités à poser des questions sur la douleur lorsqu'ils examinent la santé d'un patient, à même titre que les quatre autres paramètres précédents.

C'est d'ailleurs dans cette continuité de signe vital que le nom OxyContin® avait été créé. « Oxy » comme l'oxygène et « contin » du fait de son action prolongée 12 heures.

Le laboratoire a sensibilisé les citoyens américains en leur rappelant leur droit de se faire soigner et de soulager leurs douleurs. Purdue a créé un sentiment de besoin dans la population.

2. Élargir l'étendue de l'indication des opioïdes

A partir du milieu des années 90, plusieurs organismes nationaux de lutte contre la douleur ont publié des recommandations sur la prise en charge de la douleur et en particulier des recommandations sur l'implémentation des analgésiques opioïdes dans le traitement des douleurs cancéreuses ou non.

En 1986, Portenoy écrit un article marquant dans lequel il soutient que les opioïdes peuvent être utilisés chez un groupe plus important de personnes souffrant de douleurs chroniques. L'article, basé sur une étude avec seulement 38 patients et dont les conclusions ne sont pas satisfaisantes, permet à Portenoy d'ouvrir la porte à une prescription beaucoup plus large des opioïdes, pour des plaintes courantes comme les maux de dos, céphalées... (34)

Un des piliers de la stratégie de vente était de dire qu'OxyContin® ne se limite pas à traiter les douleurs intenses et aiguës, mais d'élargir le médicament aux indications chroniques moins sévères comme les arthrites, blessures sportives, maux de dos, céphalées... Sachant qu'aux États-Unis, près de 100 millions d'adultes sont touchés par de telles douleurs chroniques, le marché à conquérir était énorme... (35)

Dans une note de Décembre 1994, Michael Friedman, responsable des ventes et du Marketing chez Purdue, explique sa stratégie aux directeurs. A l'époque, le laboratoire commercialise MS CONTIN et possède un réseau de médecins qui prescrivent des opioïdes. Friedman déclara devant les dirigeants que ces médecins « *pourront être le pont que nous pouvons utiliser pour étendre l'utilisation d'OxyContin® au-delà des patients atteints de cancer* ». Un marché qui selon lui représentait 68,7 millions d'ordonnances par an. (36)

La promotion d'OxyContin® a contribué à augmenter plus considérablement les ordonnances pour douleurs non cancéreuses que les douleurs cancéreuses entre 1997 et 2002. Le nombre annuel d'ordonnances pour les douleurs non cancéreuses a presque décuplé, passant de 670 000 en 1997 à 6,2 millions d'ordonnances en 2002. Le nombre de prescriptions pour les douleurs cancéreuses a été quadruplé, pour un total de 250 000 ordonnances en 1997 à près de 1 million en 2002. (37)
En 1997, les ordonnances de médicaments pour des douleurs non cancéreuses représentent 73% du total d'ordonnances d'OxyContin®, et 85% en 2002... (38)

Le challenge initial de Purdue qui était d'élargir la prescription d'OxyContin® dans la prise en charge des douleurs chroniques est réussi. En réalité, la libéralisation de l'utilisation des opioïdes, en particulier dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses, a augmenté la disponibilité de tous les opioïdes mais aussi leur abus.

C- Cibler les Prescripteurs et Consommateurs

Une fois le marché des opioïdes élargi, Purdue a fait un travail minutieux pour cibler précisément les médecins susceptibles de prescrire et les patients les plus à même de recevoir OxyContin®.

Purdue a déployé un réseau de représentants très important qui leur permettait de toucher un maximum de professionnels de santé.

1. Médecins : faire prescrire au maximum OxyContin®

Purdue, par une campagne marketing sans précédent, agressive et multidimensionnelle a persuadé de toutes les façons les professionnels de santé, à prescrire OxyContin®.

Avant le lancement d'OxyContin®, le laboratoire avait interrogé plus de 500 professionnels de santé à propos de leurs habitudes de prescription. Les résultats indiquaient que 76% des médecins étaient prêts à prescrire OxyContin® chez un patient n'ayant jamais consommé d'opioïdes. (39)
Un chiffre bien motivant pour conquérir des parts de marché.

1. 1 Les Médecins ciblés

Dans sa vaste campagne de promotion, Purdue encourageait tous les médecins, y compris ceux non spécialisés dans le domaine, à prescrire OxyContin®.

En 1996, les commerciaux avaient une liste de contacts d'environ 33 400 à 44 500 professionnels de santé. En 2000, la liste avait plus que doublé avec un total de 70 500 à 94 000 médecins. En 2001, les dépenses liées aux activités des représentants représentent 29% des dépenses consacrées à la promotion d'OxyContin®. En comparaison, seul 2% du budget était alloué pour la publicité dans les journaux. On observe nettement la part d'importance considérée par Purdue pour la visite de ces représentants. (40)

Par un contrat avec IMS Health, société de conseil spécialisée dans le secteur pharmaceutique, Purdue a obtenu des informations détaillées sur les habitudes de prescription des médecins. Ces informations ont été très utiles au laboratoire pour segmenter son marché et adresser un marketing personnalisé à chaque médecin.

- **Médecins non spécialistes**

Une des stratégies de Purdue était de cibler des médecins généralistes, non spécialisés dans la gestion de la douleur. Comme ils n'ont pas de formation en gestion de la douleur, ils sont plus susceptibles d'être influencés et de modifier leurs habitudes de prescription pour OxyContin®. En 2003, plus de la moitié des professionnels de santé qui prescrivent OxyContin® sont des médecins traitants. (41)

Keith Humphreys, professeur en psychiatrie à Stanford témoigna : « *les médecins généralistes ont une formation minimale sur la dépendance ou la douleur, donc beaucoup d'entre eux croyaient aux promesses* » (42)

- **Médecins déjà prescripteurs d'opioïdes**

Deuxièmement, Purdue décida de cibler les médecins les plus gros prescripteurs d'opioïdes sur l'ensemble des États-Unis.

Ces médecins étaient appelés « Baleines ». Ce même terme est utilisé par les casinos de Las Vegas pour parler de leurs plus gros parieurs. (43)

1. 2 Financer des formations

Au cours des cinq premières années de commercialisation d'OxyContin®, Purdue a tenu plus de 40 conférences nationales sous forme de séminaires, sur la gestion de la douleur. L'objectif principal était de former des conférenciers, à l'origine identifiés comme les plus gros prescripteurs d'OxyContin®.

Ces séminaires, tous frais payés, se déroulaient dans des lieux « esprit vacances ».

Entre 1995 et 2000, plus de 5 000 médecins, pharmaciens, infirmières ont assisté à ces conférences.

Une fois les conférenciers formés, ils permettaient à Purdue d'avoir des médecins situés un peu partout sur le territoire et capables de vanter les mérites d'OxyContin®.

Ils intervenaient lors de conférences médicales locales, des présentations dans les hôpitaux, ...

Sachant que les professionnels de santé écoutent et sont influencés par leurs pairs ... Le tour était joué.

Selon les données internes de Purdue, les médecins qui suivaient ces séminaires en 1996 prescrivaient deux fois plus d'OxyContin® que les autres.

Au total, le laboratoire a payé des médecins plus de 100 000\$ pour promouvoir des opioïdes et assurer aux autres médecins que leur usage était sans risque.

Entre 1996 et 2001, Purdue a financé plus de 20 000 programmes d'éducation liés à la douleur. Ces programmes permettaient aux médecins d'obtenir des crédits de formation médicale continue requis dans l'exercice de leur profession.

En ce qui concerne les hôpitaux, Purdue a établi un partenariat avec la JCAHO (Joint Commission over the organization's handling of pain management standards), afin d'établir des normes dans la gestion des douleurs. Ces recommandations présentent de manière trompeuse les qualités des opioïdes et favorisent leurs prescriptions inappropriées. (44)

Grâce à un accord avec la JCAHO, Purdue était la seule industrie pharmaceutique autorisée à distribuer des vidéos éducatives, ou des livrets d'informations sur la gestion de la douleur.

Ces actions auprès de la JCAHO ont facilité l'accès du laboratoire dans les hôpitaux pour promouvoir OxyContin®.

1. 3 « The more opioids doctors prescribe, the more money they make »

Les médecins qui écrivaient le plus d'ordonnances d'opioïdes étaient les mieux payés par Purdue. (45)

Andrew Kolodny, directeur de *Physicians for Responsible Opioid Prescribing* a déclaré « On dirait que des médecins se font soudoyer pour vendre des stupéfiants, ce qui est très troublant ».

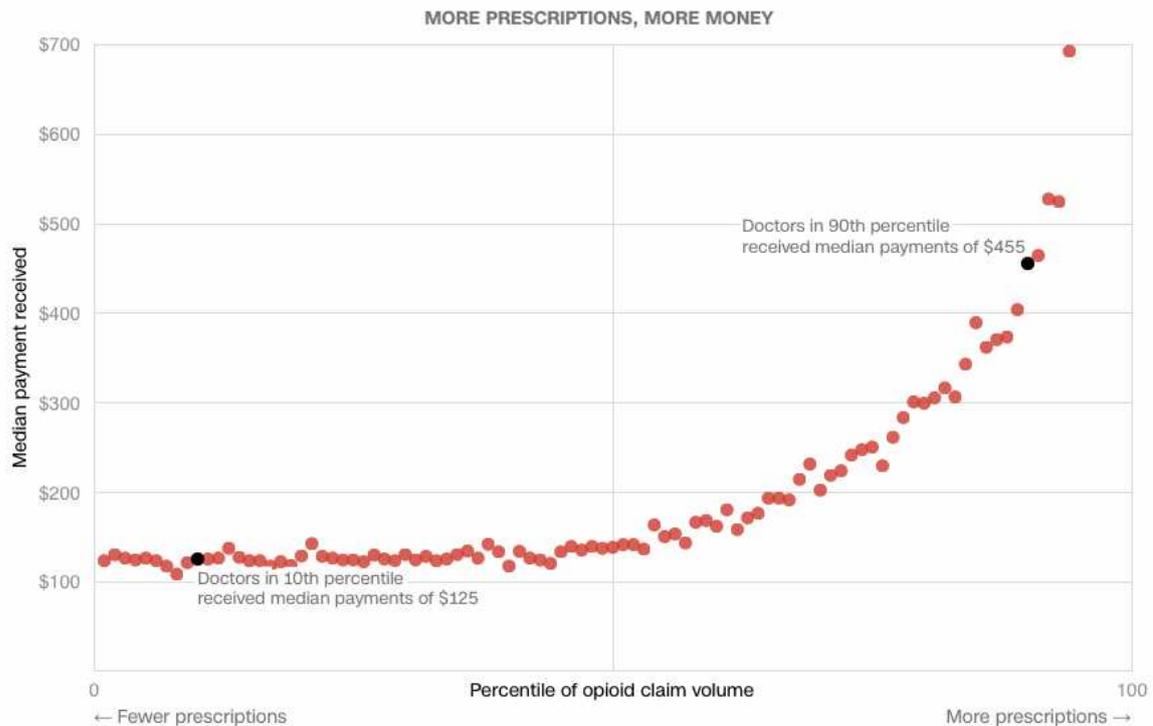


Figure 3- Montant médian reçu par le médecin en fonction du volume d'opioïdes prescrit

Comme le montre la courbe ci-dessus, plus le médecin prescrit d'OxyContin®, plus il reçoit de contreparties financières par Purdue.

En comparaison, les médecins qui prescrivent peu, sont situés dans les premiers 10% de la courbe, reçoivent en moyenne un bonus de \$125. Les médecins dans les derniers 10%, qui prescrivent le plus, reçoivent presque 4 fois plus, avec un bonus médian de \$455.

Le terme *Pills Mill* (usine à pilules) a été créé pour désigner les cliniques qui prescrivaient facilement les opioïdes. (46)

Dans ces cliniques, les médecins n'examinent pas les patients et leur délivrent directement l'ordonnance d'opioïdes. Le patient est libre de choisir la molécule prescrite. Il est ensuite redirigé vers la pharmacie de la clinique où il doit régler en espèce son traitement.

Les *Pills Mills* ont débuté dans les années 1990 et ont proliféré à partir de 2000. Le fleurissement des fabriques à pilules un peu partout sur le territoire ont peu à peu contribué à semer l'épidémie. Les premiers centres se trouvaient en Floride. C'est pour cette raison que l'état est au centre de l'épidémie. (47)

1. 4 Des cadeaux brandés OxyContin® (48)

Il est coutume que les industries pharmaceutiques distribuent aux médecins des cadeaux tels que stylos, papiers, ... Mais ce n'est pas une pratique courante pour des substances contrôlées comme OxyContin®.

Selon un rapport du General Accounting Office sur OxyContin®, les objets marketing étaient « *un indicateur du marketing agressif et inapproprié de Purdue* ». Ces cadeaux brandés ont été largement distribués aux médecins.



Figure 4 - Exemples de cadeaux brandés OxyContin® distribués aux médecins

Purdue fabriquait de nombreux objets plus ou moins étonnants : balles de golf, mugs, couteaux multifonctions, bobs, peluches, même des disques de musiques (« *Get in the Swing with OxyContin®* »).

Parmi ces cadeaux, la table d'équi-analgésie permettait au médecin d'avoir la correspondance de dosage d'OxyContin® pour un patient traité avec un autre analgésique. Cet outil encourageait et facilitait les switch vers OxyContin®.

Selon la Drug Enforcement Administration, de telles actions étaient sans précédent pour un opioïde.

Selon David Juurlink, directeur du département de pharmacologie clinique et toxicologie à Toronto, les médecins ont voulu croire à ce médicament, cette possibilité de soulager la douleur de leurs patients, les aider à avoir une vie meilleure. « *Quand vous exercez la médecine, l'objectif principal est d'alléger la souffrance et le type de souffrance que les médecins voient le plus souvent, c'est la douleur* » (49).

Au final, beaucoup de ces médecins n'ont pas su résister au marketing agressif et sans précédent de Purdue, mais sont tombés sous totale influence du laboratoire.

2. Le patient devient consommateur

La stratégie de Purdue auprès des patients visait les personnes vulnérables : personnes âgées, naïves ou peu éduquées, peu informées sur le sujet, intriguées par la possibilité de soulager leur douleur, ... Le *Direct to consumer* Marketing permettait à Purdue de contourner le jugement des médecins et de s'adresser directement aux patients via des brochures, vidéos, publicités, ...

2. 1 Faire naître la demande chez les patients

Starter Coupon Program (50)

Très vite dans sa promotion, Purdue a mis en place un système de coupon qui permettait aux patients d'essayer le médicament au moyen d'une ordonnance unique et gratuite d'OxyContin®.

Les commerciaux étaient chargés de distribuer ces coupons aux médecins. Le médecin était libre de le distribuer à ces patients. A la pharmacie, le coupon était échangé en ordonnance et le patient recevait le médicament gratuitement. Au total, environ 34 000 coupons ont été échangés contre de l'OxyContin® à travers les États-Unis.

Le programme a été mis en place pendant 4 ans entre 1998 et 2002. En 1998, chaque commercial disposait de 25 coupons donnant droit à 30 jours de traitement. En 2000, il en avait 90 pour un traitement de 7 jours puis en 2001 plus que 10 coupons de 7 jours.

Vidéos d'information et Brochures « From one pain patient to another » (51)

La campagne de Purdue « From one pain patient to another » encourageait les patients à consulter un médecin pour soigner leurs douleurs et trouver le bon médecin, disposé à leur prescrire des opioïdes.

Dans la vidéo, le slogan principal est "*Don't be afraid about the things you've heard about these drugs [opioids], ...find the right doctor.*"

On y trouve aussi un témoignage d'un patient qui se plaint que des médecins hésitent encore à traiter des personnes comme lui, souffrantes de douleurs chroniques modérées avec des opioïdes. En réalité, cette vidéo critique les médecins responsables et prudents.

De nombreux autres outils étaient mis à disposition des patients. Le site « Partners against Pain » est un élément clef de la communication stratégique de Purdue. Un paragraphe à ce sujet est développé plus bas.

2. 2 Des profils de patients atypiques (52)

La crise des opioïdes se singularise par le profil des patients touchés. Contrairement à l'épidémie de crack des années 1980, qui a touché les populations précaires et racialisées, la crise des opioïdes a d'abord affecté les populations blanches et rurales, peu éduquées.

Les patients sont principalement des adultes âgés de 25 à 50 ans.

2. 3 Des inégalités territoriales (53)

Le nombre de prescriptions d'opioïdes connaît des variations géographiques significatives (voir annexe 1).

Entre 1998 et 2000, dans des zones comme le Maine, la Virginie Occidentale et du Sud ouest ou encore l'Alabama, OxyContin® était prescrit 2,5 à 5,0 fois plus que la moyenne nationale. Ce sont

dans ces zones, là où OxyContin® est très disponible, que les États-Unis ont commencé à observer des abus et détournements. (41)

Par exemple, entre 1995 et 2001, le nombre de patients traités pour des abus d'opioïdes dans le Maine a augmenté de 460%.

D'une façon générale, les états les plus touchés se caractérisent par trois déterminants :

- Des médecins qui prescrivent beaucoup d'opioïdes
- Des patients traités poly-consommateurs (alcool, tabac,...) ou présentant un historique de drogues
- Un environnement faiblement doté en dispositifs socio-sanitaires, manquant de services de soins et traitement accessibles sans condition

D- Investir dans un puissant réseau de représentants

Les représentants de vente de Purdue étaient sans doute la meilleure arme de Purdue dans la mise en place de sa stratégie marketing. Ils ont fait la promotion d'OxyContin® auprès des professionnels de santé comme traitement initial dans les douleurs chroniques modérées à graves.

1. Un nombre de représentants significatifs et en augmentation annuelle (54)

Au cours des années, Purdue a augmenté de façon significative ses forces de vente.

Lors du début de la promotion d'OxyContin®, ils étaient environ 300 représentants.

Dès 1996, grâce à un accord avec Abbott, ce dernier fournit près de 300 autres représentants à Purdue, doublant le nombre total de représentants.

En 2000, le laboratoire avait doublé son effectif interne avec plus de 600 représentants. Cette même année, une nouvelle division est créée pour assurer la promotion auprès des médecins situés dans les hôpitaux. 7 ans après le lancement, le nombre total de représentants avait augmenté de 73%.

Table 1: Sales Representative Positions Available for OxyContin Promotion, 1996 through 2002

Positions available ^a	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Purdue Prescription Sales Division	318	319	377	471	562	641	641
Purdue Hospital Specialty Division	0	0	0	0	109	125	126
Subtotal—All Purdue sales representatives	318	319	377	471	671	766	767
Abbott Laboratories sales representatives ^b	300	300	300	300	300	300	300
Total	618	619	677	771	971	1,066	1,067

Source: GAO analysis of Purdue data.

^aAll positions were not necessarily filled in a given year.

^bUnder the OxyContin copromotion agreement, Abbott Laboratories provided at least 300 sales representatives each year.

Figure 5 - Nombre de postes de délégués médicaux dédiés à la promotion d'OxyContin® entre 1996 et 2002

En comparaison, les deux principaux laboratoires concurrents, commercialisant des comprimés à libération continue de morphine, Kadian® et Avinza® possèdent à leur lancement respectivement 100 et 50 représentants.

En disposant d'une telle force de vente, Purdue peut faire la promotion auprès d'un grand nombre de médecins. Chaque représentant a un territoire bien défini, où il doit développer une liste de 100 à 140 médecins à contacter.

2. Former les forces de vente

La quasi totalité des représentants était recrutée du monde pharmaceutique. Outre leurs expériences passées, tous les représentants étaient inscrits à un programme d'entraînement de 26 semaines. (54)

Tous reçoivent une formation approfondie sur les techniques commerciales à mettre en place. Ils sont entraînés à répondre et contrer les objections des médecins, apprennent par cœur des réponses toutes faites, ... A la suite de cette formation, les représentants sont suivis par des gestionnaires qui les accompagnent sur le terrain.

L'objection la plus commune des médecins était « Les opioïdes sont trop additifs ». A cette objection, les forces de vente devaient re-focaliser le médecin sur le produit et lui rappeler que le système de libération continue d'OxyContin® réduisait son potentiel d'abus.

Le matériel des représentants contenait des fausses études et des informations largement en faveur d'OxyContin®. Ces supports étaient fournis par le bureau de conférencier de Purdue et rédigés par des médecins. Comme expliqué précédemment, le bureau de conférencier était composé de médecins rémunérés gracieusement par Purdue.

En 1999, Steven May commence sa carrière en tant que représentant pour Purdue. (55)
A cette époque, il est influencé par un voisin, qui depuis après avoir rejoint Purdue, avait un rythme de vie plus que confortable et gagnait beaucoup d'argent.
Dans une interview réalisée pour le magazine *The New Yorker*, Steven May souligne l'embrigadement des salariés et cette impression que donne le laboratoire de faire quelque chose de bien pour la nation.

3. Récompenser les meilleurs vendeurs (56)

Comme pour les médecins, Purdue met en place un système de récompenses pour les meilleurs vendeurs. Pour motiver ses employés et attirer les meilleurs représentants, Purdue instaure des salaires et des primes supérieurs à la moyenne de l'industrie pharmaceutique.

Un système de bonus lucratif encourageait les représentants à augmenter leur volume de vente sur leur territoire, résultant par un grand nombre de visites auprès des plus gros prescripteurs d'opioïdes.

En 2001, les primes étaient estimées à 40 millions de dollars.

Quelques chiffres concernant un représentant :

- Le salaire annuel moyen était de 55 000\$
- Le montant moyen des bonus était de 71 500\$
- Le bonus le plus élevé était de 240 000\$ tandis que le plus faible était de 15 000\$

Les meilleurs vendeurs se voyaient offrir des voyages. Par exemple, Purdue offra à Steven May, représentant OxyContin®, un voyage à Hawaï pour le récompenser de ces ventes.

E- Les facteurs favorisant les abus

Plusieurs facteurs ont contribué à l'abus et au détournement de l'OxyContin®.

1. Caractéristiques intrinsèques du produit

1. 1 Une durée d'action effective de 8h contre 12h déclarée

Dès le départ, Purdue a présenté la durée d'action d'OxyContin® comme son principal avantage concurrentiel.

En effet, il s'agit du seul médicament sur le marché avec une durée d'action aussi longue.

L'efficacité pendant 12heures permet au patient de ne prendre que 2 comprimés par jour et de ne pas être réveillé la nuit par des douleurs. Pourtant, de nombreux paramètres semblent remettre en question cet argument si vendeur.

Les opioïdes se caractérisent par une forte variabilité interindividuelle de la réponse. En outre, cette réponse peut évoluer dans le temps en raison d'un développement de tolérance ou de l'âge.

Ainsi, les opioïdes ne sont pas des médicaments à considérer comme « One size fits all », et dans la pratique, certains patients peuvent nécessiter une posologie plus fréquente. (57)

Lorsque le laboratoire avait commercialisé MS CONTIN®, il était approuvé par la FDA pour une efficacité de 12 heures, mais la notice du fabricant indiquait que certains patients avaient besoin d'une dose toutes les 8 heures. (58)

Dans la notice d'OxyContin® approuvée par la FDA, il est question d'une posologie de 12 heures mais la notice n'aborde pas de posologie à des intervalles plus fréquents. (59)

Une enquête du *Los Angeles Times* a montré que les effets d'OxyContin® se dissipaient bien avant chez de nombreuses personnes. Cela conduisait à un retour plus rapide des douleurs et un sevrage douloureux chez les patients. Les résultats et explications de l'investigation ont été publiés dans un article du *Times* appelé *You want a Description of Hell : OxyContin®'s 12 hours problem*. (60)

En réalité, chez environ 85% des patients, l'effet d'OxyContin® s'est estompé bien avant les 12heures largement vantées par Purdue.

A ce moment-là, la réponse de Purdue était de dire que les doses d'opioïdes n'étaient pas suffisantes et qu'il fallait les augmenter. Le problème n'était pas la fréquence d'administration mais la dose. (61)

La durée d'action effective inférieure à ce qui était annoncé par le laboratoire et la FDA a mené à une utilisation inadaptée d'OxyContin® et les conséquences qui s'ensuivent : addiction, surdosage, overdose, ...

1. 2 Formulation d'OxyContin® : une invitation à l'abus et au détournement

Sur la notice du médicament, l'avertissement de sécurité indique aux patients de ne pas écraser les comprimés en raison de sa formulation à libération prolongée et donc du risque d'avoir une libération trop rapide de principe actif. Cette information a contribué à informer les drogués sur la façon de consommer et s'administrer le produit, donc de favoriser le détournement.

« *Warning: OxyContin® Tablets are to be swallowed whole, and are not to be broken, chewed or crushed. Taking broken, chewed, or crushed OxyContin® Tablets could lead to the rapid release and absorption of a potentially toxic dose of oxycodone* » (62)

La notice indiquait que les comprimés ne devraient pas être cassés, mâchés ou écrasés.

La FDA a étiqueté OxyContin® comme ayant moins de potentiel d'abus que les autres produits contenant de l'oxycodone grâce à sa formulation à libération prolongée.

« Delayed absorption as provided by OxyContin® is believed to reduce abuse liability of a drug »

C'était sans penser à ce que le médicament soit détourné et utilisé en injection intraveineuse ou reniflé. (63)

Finalement, la formulation d'OxyContin® en tant qu'opioïde à libération contrôlée et plus puissant que la morphine, a pu en faire une cible attrayante d'abus et de détournement.

1. 3 Mises en garde inadéquates concernant le risque de dépendance dans la notice (64)

Dans le résumé des caractéristiques du produit, aucun avertissement de dépendance n'a été émis par Purdue que ce soit dans les rubriques « Avertissement », « Précautions » ou même « Informations pour les patients et soignants ». Aucune contre-indication n'est indiquée pour les personnes ayant une dépendance antérieure à la drogue.

Si l'on compare à d'autres analgésiques opioïdes à libération contrôlée, des mises en garde apparaissaient dans la notice. Pour MS CONTIN®, il est indiqué que *« Une dépendance psychologique et physique peut se développer à la suite d'une administration répétée »*.

De la même façon, dans la notice d'Oralmorph® il est précisé *« un patient peut présenter un risque de développer une dépendance à la morphine si elle n'est pas correctement utilisée ou sur une période de temps trop longue »*.

2. Disponibilité et facilité d'obtention grandissante

La grande quantité d'OxyContin® disponible sur le marché a pu accroître les possibilités de surconsommation, d'abus et de détournement. Il a été montré que l'augmentation de la disponibilité d'un médicament attire l'intérêt des personnes susceptibles d'en abuser et de le détourner. (65)

Entre 1996 et 2002, le nombre de prescriptions d'OxyContin® est passé de 300 000 ordonnances à plus de 7 millions.

En 2001 et 2002, les ventes d'OxyContin® ont totalisé près de 3 milliards de dollars et plus de 14 millions d'ordonnances ont été délivrées. Ces mêmes années, il est devenu le médicament de marque le plus vendu.

Table 2: Total OxyContin Sales and Prescriptions for 1996 through 2002 with Percentage Increases from Year to Year

Year	Sales	Percentage increase	Number of prescriptions	Percentage increase
1996	\$44,790,000	N/A	316,786	N/A
1997	125,464,000	180	924,375	192
1998	286,486,000	128	1,910,944	107
1999	555,239,000	94	3,504,827	83
2000	981,643,000	77	5,932,981	69
2001	1,354,717,000	38	7,183,327	21
2002	1,536,816,000	13	7,234,204	7

Figure 6- Total des ventes et prescriptions d'OxyContin® entre 1996 et 2002 et pourcentage d'augmentation annuel

Partie 2 : PREMIERES HEURES DE GLOIRE ET PREMIERS CONFLITS

I- Mise en place d'une stratégie marketing agressive et trompeuse

Le développement et la commercialisation d'un nouveau médicament implique de prouver un équilibre entre le rapport bénéfice/risque et le profit pour le laboratoire. Toutefois, cet équilibre n'est pas toujours respecté. Le marketing agressif, souvent trompeur, met alors la santé et la sécurité des patients en jeu.

A- Données cliniques

Les données cliniques utilisées par Purdue se sont vite montrées mensongères : essais cliniques tronqués, résultats d'études mal interprétés,...

1. Mener son propre essai clinique

Entre Juin 1993 et Avril 1994, Purdue a conduit un essai clinique chez des patients souffrant d'ostéoarthrite afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'OxyContin®.

Les résultats issus de cette étude ont permis au laboratoire d'affirmer que Oxycodone 20 mg est un antidouleur efficace lorsqu'il est administré toutes les 12 heures en comparaison avec le placebo, et qu'il ne présente pas d'effets indésirables graves.

Ces conclusions ont été tirées alors que près de 82% des patients ont montré des effets indésirables dus aux traitements par OxyContin® et que seuls 63 patients sur 133 ont terminé l'essai. (66)

Cette étude a permis en partie à Purdue de soutenir l'efficacité d'OxyContin® au-delà des douleurs cancéreuses et donc d'étendre son indication aux douleurs chroniques sévères à modérées, comme dans l'ostéoarthrite par exemple.

2. Des études cliniques utilisées à mauvais escient

Dans sa stratégie marketing, Purdue a toujours affirmé que le taux de dépendance à OxyContin® était inférieur à 1%. Pour le démontrer et obtenir l'accord de la FDA pour la commercialisation, Purdue s'est servi de 3 études cliniques.

2.1 Étude de la dépendance chez des patients atteints de céphalées (67)

Cette étude rétrospective datant de 1977 visait à examiner la dépendance des patients traités avec différents traitements pour des céphalées chroniques.

Dans l'étude, seulement 62 des 2 639 patients prenaient des narcotiques ou un mélange d'analgésiques/barbituriques, comme l'OxyContin®.

A la fin de l'étude, 13 patients sur 62 étaient considérés comme dépendants, soit 19%. Ce taux de dépendance a été mesuré chez des patients non traités chroniquement mais qui prenaient un comprimé en cas de migraine et utilisaient des médicaments analgésiques plus faibles que OxyContin®.

Purdue s'est appuyé sur cette étude alors qu'aucun patient n'était traité par OxyContin® et que seul 2 patients sur ces 62 avaient pris un produit contenant de l'oxycodone.

Ainsi, l'affirmation de Purdue qu'y était de dire que le taux de dépendance avec OxyContin® est inférieur à 1% est loin d'être justifiée, même peu probable d'être vraie.

En 2003, le Professeur Seymour Diamond, auteur de l'étude, a soutenu dans le New York Times que Purdue avait déformé les résultats et sous-estimé les risques.

2. 2 Étude de la gestion de la douleur chez les grands brûlés (68)

Cette étude rétrospective de 1982 a consisté en un questionnaire envoyé dans 151 centres de traitement des grands brûlés aux États-Unis. Ce sont les personnels soignants (infirmières, médecins) qui y ont répondu grâce aux dossiers des patients et à leurs souvenirs.

Le but de l'étude était d'évaluer l'intensité de la douleur et observer comment celle-ci était gérée par le patient. Aucun des patients n'avait été traité avec OxyContin®. Cette étude ne pouvait donc pas servir à Purdue pour conforter l'affirmation selon laquelle les patients traités avec OxyContin® ont un faible taux de dépendance.

2. 3 Étude du développement de la dépendance chez des patients hospitalisés (69)

Cette étude rétrospective a été écrite en 1980 par Hershel Jick, médecin à l'Université de Boston et Jane Porter, étudiante diplômée.

Ce travail, publié dans le prestigieux journal *New England Journal of Medicine*, a eu une grande influence dans le monde de la santé.

Le but de l'étude était de déterminer l'incidence de l'addiction aux narcotiques.

Pour cela, près de 40 000 patients hospitalisés ont été suivis.

Près de 12 000 patients ont reçu un médicament narcotique. Seuls 4 cas d'addiction ont été mis en évidence chez des patients sans antécédents.

Les médicaments impliqués dans la dépendance étaient :

- Mèpéridine chez deux patients
- Oxycodone (Percodan®) chez un patient
- Hydromorphine chez un patient

La conclusion tirée par Purdue a été de dire que malgré le recours de plus en plus fréquent aux médicaments narcotiques dans les hôpitaux, le développement de l'addiction était très rare chez des patients sans antécédents.

Toutefois, plusieurs problèmes dans l'étude ont été soulevés :

- Plusieurs problèmes méthodologiques sont apparus, faisant perdre à l'étude sa crédibilité.
- Il n'y avait pas de suivi des patients après la prise en charge hospitalière. Il était donc impossible de détecter une dépendance qui se met en place après une consommation répétée du médicament, la durée d'hospitalisation étant trop courte.
- Il y a eu un possible sous diagnostic des cas de dépendance. Les auteurs n'ont pas utilisé les critères de référence DMS pour diagnostiquer la dépendance mais ce sont appuyés sur les témoignages des médecins/infirmières dans les dossiers patients.

De plus, il est difficile d'appliquer cette étude à OxyContin® car aucun de ces patients étaient traités avec l'oxycodone à libération prolongée comme OxyContin®, mis sur le marché 16 ans après l'étude.

Seuls 450 patients sur 12 000 avaient reçu un produit contenant de l'oxycodone avec le médicament Percodan®, mais à un plus faible dosage que celui recommandé pour OxyContin®.

Finalement OxyContin® est plus fréquemment administré à domicile qu'en milieu hospitalier. A leur domicile, les patients ont plus de risque de se tromper volontairement, ou pas, dans le dosage ou la fréquence des prises, ce qui augmente significativement le potentiel de dépendance. A l'hôpital, c'est l'infirmière qui prépare le pilulier.

C'est en 2001, que la FDA a seulement tiré la conclusion que ces 3 études cliniques ne permettaient pas à Purdue de soutenir son affirmation « le taux de dépendance à OxyContin® est inférieur à 1% ».

La FDA a ordonné de changer l'affirmation dans la notice "*iatrogenic 'addiction' to opioids legitimately used in the management of pain is very rare*" pour remplacer par "*data are not available to establish the true incidence of addiction*". 5 ans après que le médicament ait été mis sur le marché et déjà trompé des millions de patients et médecins.

B- Faire la Publicité

Les techniques de publicité utilisées par Purdue utilisaient de vrais témoignages de patients. La plupart des données présentées étaient trompeuses et indiquaient des renseignements inexacts.

1. Des vidéos promotionnelles destinées aux médecins

En 1998, Purdue a distribué 15 000 copies d'une vidéo promotionnelle intitulée, *I've got my life back: patients in pain tell their story*.

Dans cette vidéo, le docteur Alan Spanos, spécialisé dans les douleurs chroniques en Caroline du Nord, explique aux patients ce qu'est le syndrome de douleur. Puis la parole est laissée aux patients qui témoignent des répercussions de la douleur dans leurs vies quotidiennes. (70)

Pour prouver que le médicament était sûr et efficace et convaincre les médecins, Purdue a utilisé le témoignage de vrais patients traités avec OxyContin® pour des douleurs chroniques.

Par exemple, dans la vidéo, Sullivan, ouvrier, est interviewé sur un chantier de construction. Il parle de la façon dont OxyContin® a atténué ses maux de dos et lui a permis de reprendre son travail. (71)

Deux ans plus tard, une nouvelle série de vidéos a été envoyée aux médecins. Les mêmes patients sont interviewés et témoignent des bienfaits extraordinaires d'OxyContin® et combien le médicament a changé leur vie.

Ces vidéos n'ont pas été soumises à la FDA pour approbation avant d'être envoyées aux médecins. Or, le règlement de la FDA exige que les fabricants de produits pharmaceutiques soumettent tous les documents promotionnels pour les médicaments obtenus sur ordonnance au moment de leur utilisation. Étant donné que Purdue n'a pas respecté cette règle, la FDA n'a pas pu examiner les vidéos pour s'assurer de la véracité du contenu et de la façon de communiquer, et Purdue en a largement profité pour ne pas respecter ses critères. (72)

2. Partner Against Pain : un site internet multicanal

Partners Against Pain est un site internet visant à fournir de l'information aux patients et aux médecins. Purdue le présente comme une alliance entre les patients et les professionnels de santé. En plus de donner des informations, ce site a pour vocation de faciliter le dialogue et d'engager la discussion entre patients et professionnels de santé.

Sur ce site, le patient peut trouver une foire aux questions intitulée *A Guide to your New Pain Medication and How to Become a Partner Against Pain*.

Plusieurs questions sont disponibles : quels genres de douleurs peut soulager OxyContin® ? Combien de médicaments dois-je prendre ? Que faire si le dosage donné par le médecin ne soulage pas mes douleurs ? (73)

Une des questions porte sur OxyContin® et la dépendance. A cette question, le laboratoire répond en distinguant la toxicomanie (le fait d'utiliser une drogue pour se « défoncer ») et le traitement analgésique, pour soulager la douleur.

Le patient prend des analgésiques opioïdes à des fins médicales, les objectifs médicaux sont clairs et les effets sur le patient sont bénéfiques et non nuisibles.

Le laboratoire explique que très peu de patients présentent un risque d'addiction.

La réponse est conclue avec cette affirmation « *The fear should not stand in the way of relief from your pain* »

En réalité, ce guide à l'intention des patients les induit en erreur en leur faisant croire que c'est leur motivation à prendre de l'OxyContin® (à savoir soulager leur douleur ou « se défoncer ») qui détermine leur dépendance au médicament.

Il n'y a aucune preuve scientifique que la motivation de l'utilisateur pour la consommation initiale d'opioïdes détermine s'il deviendra dépendant plus tard. Certains patients deviendront dépendants mêmes s'ils ont initialement utilisé le médicament pour soulager leurs douleurs. (74)

Dans une autre section du site, Purdue rappelle aux patients qu'ils ont le droit au soulagement de leur douleur et que vivre avec de la douleur n'est plus tolérable aujourd'hui.

« When you feel pain, your pain is real... Remember: You have every right to ask [doctors and nurses] to help you relieve the pain as much as possible »

De cette manière, Purdue a encouragé les patients à exiger ce médicament et a propagé la désinformation sur la perception de la douleur et du risque de dépendance.

Finalement, pour augmenter encore plus les demandes de prescriptions, il est ajouté dans les remarques additionnelles à la fin du guide *« Make sure you always have enough medications »*. (Assurez-vous de toujours avoir assez de médicaments)

C- Un argumentaire marketing fort qui mène à l'abus

1. *The One to start*

En 1986, l'Organisation mondiale de la Santé a élaboré un guide relatif à la gestion de la douleur liée au cancer et recommandait notamment d'initier le traitement avec des analgésiques non opioïdes. (75)

Pourtant, Purdue a cité ces lignes directrices de l'OMS dans ses propres documents marketing, en les interprétant mal et en positionnant OxyContin® comme le premier médicament de choix dans la prise en charge des douleurs cancéreuses avec leur slogan « The One to start ». (76)

2. *The One to stay with*

« The one to stay with » a été le deuxième argument utilisé par Purdue dans sa campagne de lancement.

Le Plan Marketing de 1996 justifie ce slogan par deux arguments. Premièrement, la formulation à libération retardée d'OxyContin® permet d'avoir un apport continu et régulier d'Oxycodone dans le sang pendant 12 heures, donc un soulagement des douleurs pendant 12 heures, propriété qui n'est pas présente chez les produits concurrents. Deuxièmement, sur le long cours, l'Oxycodone ne présente pas d'effets indésirables gastriques, hépatiques ou rénaux comme peuvent le provoquer l'aspirine ou le paracétamol. Ainsi, une fois le traitement initié, le patient montre une excellente adhésion et acceptabilité vis-à-vis d'OxyContin®. (77)

D- Un budget considérable alloué à la promotion

Purdue a injecté des montants d'argent faramineux dans la promotion d'OxyContin®, dépensant plusieurs fois le budget de publicité des concurrents. (78)

1. Des dépenses promotionnelles bien plus élevées que les concurrents (79)

Selon les données d'IMS Health, Purdue a dépensé approximativement 6 à 12 fois plus de budgets promotionnels durant les 6 premières années de commercialisation d'OxyContin® que ce qu'il avait dépensé pour les 6 premières années de mise sur le marché de son ancien médicament MS CONTIN® ou encore de son concurrent Duragesic®, commercialisé par Janssen Pharmaceutical.

Par exemple, durant la quatrième année de mise sur le marché en 1999, les dépenses promotionnelles d'OxyContin® représentent près de 20 millions de dollars. Celles du Duragesic®, en 1994, sont dix fois moins élevées, autour de 2 millions de dollars. Quant à MS CONTIN®, en 1987, elles représentent un peu plus de 1 million de dollars.

De plus, on observe que les budgets alloués à la promotion d'OxyContin® ont augmenté d'années en années. Comme on le voit dans le graphique ci-dessous, au lancement en 1996, le budget s'élève à un peu moins de 10 millions de dollars. En 2001, le budget est triplé et s'élève à près de 30 millions de dollars.

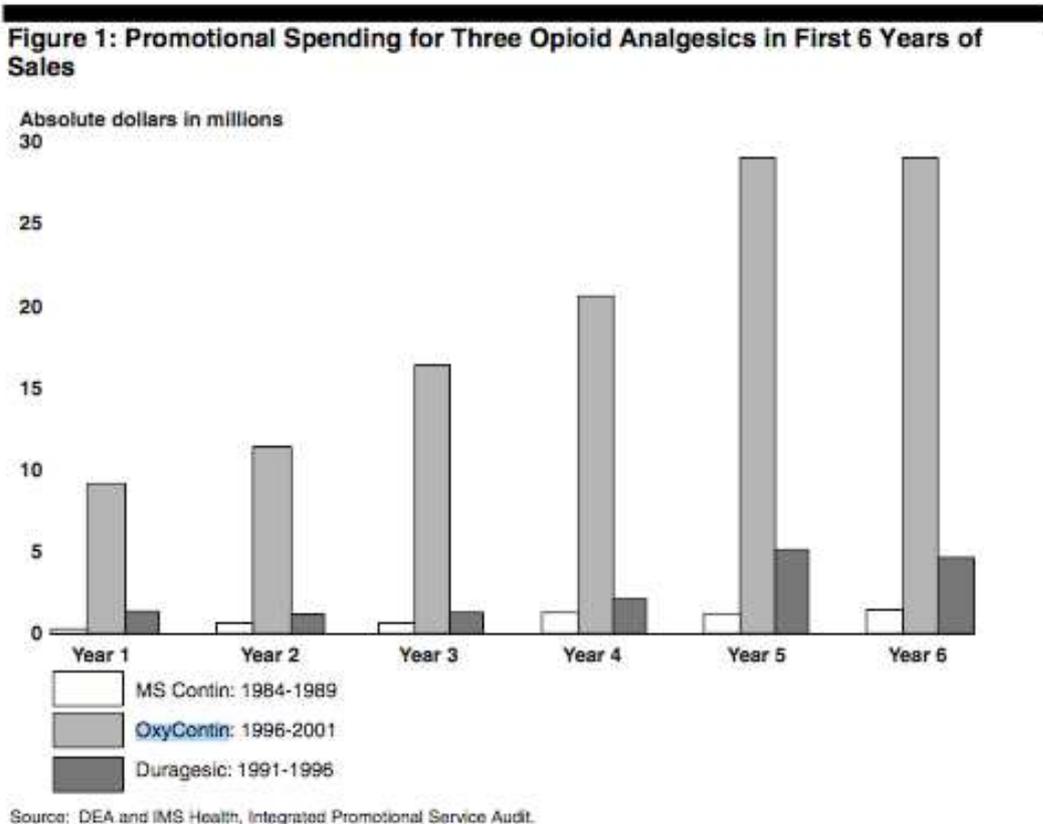


Figure 7 - Dépenses liées à la promotion pour trois opioïdes analgésiques durant les six premières années de commercialisation

2. Répartition du budget dans la promotion

Un rapport du GAO a constaté que la plupart des dépenses de promotion ciblent les médecins. (79)

En 2001, la répartition du budget lié à la promotion est représentée sur le graphique ci-dessous. La plus grosse part du budget (55%) représente l'échantillonnage, ce qui consiste à fournir des échantillons de médicaments ou des « starters coupons » aux médecins pendant les visites des représentants aux cabinets. La promotion envers les consommateurs ne représente que 14% du budget total. Nous voyons ici clairement que Purdue souhaite privilégier la communication auprès des médecins, leur cible principale.

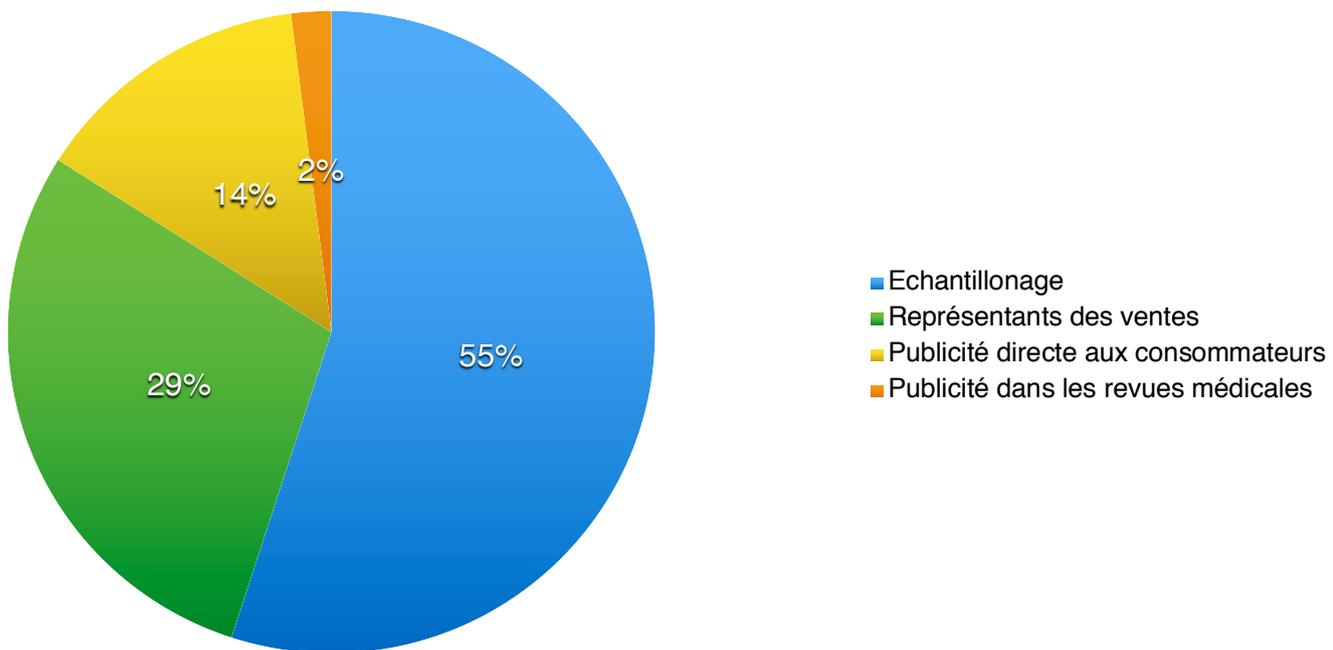


Figure 8 - Représentation du budget promotionnel dédié à OxyContin® en 2001

La commercialisation agressive d'OxyContin® par Purdue Pharma à la fin des années 1990 a marqué le début de la poussée de l'industrie des analgésiques opioïdes pour traiter la douleur chronique à long terme, un domaine où l'innocuité et l'efficacité des médicaments n'avaient pas encore fait leurs preuves.

Toute la stratégie marketing mise en place a concouru à faire augmenter le nombre de prescripteurs, le nombre de patients consommateurs, et à élargir le champ de prescription de l'OxyContin® à des symptômes de plus en plus variés. Les conséquences sont catastrophiques et semblent présager une explosion des abus. D'un côté, un marché noir s'ouvre, des patients commencent à revendre ou acheter leurs comprimés illégalement. D'un autre, les médecins se mettent à prescrire de plus en plus d'opioïdes, manipulés par les laboratoires et par leurs patients devenus complètement dépendants.

La stratégie Marketing d'OxyContin® nous montre les différentes façons dont un laboratoire pharmaceutique peut compromettre le processus de réglementation au détriment du patient. Pour assurer son succès, Purdue a largement exploité la technique de la « porte tournante » qui consiste à embaucher des employés des autorités de réglementation comme la FDA. Par exemple, le Docteur Curtis Wright, qui supervisait le comité ayant autorisé l'OxyContin®, a rejoint la direction de Purdue en 1998.

II- Entorses à la loi, mises en garde par la FDA et procès

En 2000, les médias ont commencé à faire état d'abus et de détournement d'OxyContin®. Ces rapports provenaient de régions rurales de certains états des États-Unis, généralement dans la région des Appalaches. Rapidement, le nombre de rapports a augmenté et s'est étendu à d'autres régions. Le nombre de personnes ayant admis avoir utilisé OxyContin® à des fins non médicales a augmenté considérablement, passant d'environ 400 000 en 1999 à 1,9 million en 2002 et à 2,8 millions en 2003. (80)

Malgré ces signaux d'alerte, les ventes continuent d'exploser. Pour l'année 1997, Purdue avait estimé les ventes dans son plan marketing à hauteur de 80 millions de dollars. En 2001, elles atteignent 2,1 milliards de dollars. (81)

A- Rappels par la FDA

1. 2001 : Premières prises de conscience de la FDA

1. 1 Changement dans la notice

Le nombre croissant de signalements d'abus et de détournement associés à une incidence croissante de toxicomanie, de surdoses et de décès ont incité la FDA à revoir la notice d'OxyContin®.

La FDA s'est alors rendue compte que les informations disponibles dans la notice n'étaient pas assez significatives et minimisaient les risques du médicament.

C'est pourquoi, en juillet 2001, des mises en garde plus rigoureuses sur les risques de mésusage et d'abus ont été ajoutées à la notice.

Pourtant, la première version de la notice avait été acceptée par la FDA six ans auparavant...

- Le premier changement concernait l'indication et devait permettre aux prescripteurs de mieux cibler les patients. Toutefois le changement s'avère être minime et la subtilité difficilement compréhensible. (82)

En 1995, OxyContin® était indiqué dans la gestion des douleurs modérées à sévères lorsque l'utilisation d'un analgésique opioïde est appropriée pendant plus de quelques jours.

En 2001, OxyContin® devient indiqué pour la prise en charge des douleurs modérées à sévères lorsqu'un analgésique opioïde continu est nécessaire pendant une période prolongée.

En outre, une note a été ajoutée précisant qu'OxyContin® n'était pas approprié pour un usage ponctuel, mais uniquement quand une douleur aiguë se fait ressentir ou en période post opératoire si la douleur est légère et qu'elle ne devrait pas persister pendant une longue période.

Table 4: Selected Language Approved by FDA in the Indication Sections of OxyContin Labels, 1995 and 2001

Indication in 1995	Black box indication change in 2001
"OxyContin Tablets are a controlled-release oral formulation of oxycodone hydrochloride indicated for the management of moderate-to-severe pain where use of an opioid analgesic is appropriate for more than a few days."	"OxyContin Tablets are a controlled-release oral formulation of oxycodone hydrochloride indicated for the management of moderate-to-severe pain when a continuous, around-the-clock analgesic is needed for an extended period of time. " (emphasis added)

Figure 9 - Indication d'OxyContin® approuvée par la FDA, 1995 et 2001

- Une *Black Box* a été ajoutée sur le packaging d'OxyContin®. Les avertissements *Black box* de la FDA prennent leur nom de la bordure noire autour de l'information d'avertissement. Les renseignements contenus dans la case doivent comporter un en-tête en majuscules et des renseignements imprimés en caractères gras. Ces avertissements informent le public des effets secondaires graves, permanents ou mortels. Seule la FDA a le pouvoir d'émettre un avertissement *Black Box*. Il s'agit de la plus haute mise en garde que l'on trouve sur les médicaments d'ordonnance. (83)

Ici, elle rappelle que OxyContin® est un médicament contrôlé, stupéfiant et que les comprimés ne doivent pas être cassés, mâchés ou triturés sous risque d'une libération massive de substance active. En 1995, il ne s'agissait que d'un avertissement inscrit dans la notice. En 2001, ce simple avertissement est remplacé par une *Black Box*.

Warning label in 1995	Black box warning in 2001
<p>"Warning: OxyContin Tablets are to be swallowed whole, and are not to be broken, chewed, or crushed. Taking broken, chewed, or crushed OxyContin Tablets could lead to the rapid release and absorption of a potentially toxic dose of oxycodone."</p>	<p>"Warning: OxyContin is an opioid agonist and a Schedule II controlled substance with an abuse liability similar to morphine." "OxyContin Tablets are to be swallowed whole and are not to be broken, chewed, or crushed. Taking broken, chewed, or crushed OxyContin Tablets leads to rapid release and absorption of a potentially fatal dose of oxycodone." (emphasis added)</p>

Source: FDA-approved label for Purdue's OxyContin.

Figure 10 - Texte approuvé par la FDA figurant dans la section d'avertissements d'OxyContin® de la notice (1995 et 2001)

Finalement, Purdue a accepté de mettre en place un plan de gestion des risques afin de réduire le mésusage et les abus. Dans ce cadre, la FDA a demandé à Purdue de revoir tous ses documents promotionnels et les modifier en tenant compte des mises à jour réalisées dans la notice. Le plan de gestion des risques de Purdue comprend des mesures comme la formation des représentants de vente sur les modifications de la notice, la réalisation de programmes d'éducation complets pour les professionnels de la santé, l'élaboration d'une base de données pour identifier et surveiller l'abus et le détournement d'OxyContin®, ...

1. 2 Les études cliniques utilisées à mauvais escient

Toujours en 2001, soit cinq ans après que le médicament ait été mis sur le marché et trompé des millions de patients et médecins, la FDA a tiré la conclusion que les trois études cliniques utilisées par Purdue pour affirmer que le potentiel de dépendance d'OxyContin® était inférieur à 1%, ne permettaient pas en réalité de tirer cette conclusion. (cf Partie 2, I, 2).

Docteur Gottlieb, membre de la commission de la FDA a été interviewé en 2019 à ce sujet. Il exprime son profond regret sur la situation : *“it’s regrettable we didn’t do this many years ago.”* (84)

Lorsque la FDA s’est aperçue de ce mensonge elle a ordonné à Purdue de changer la notice et l’affirmation *“iatrogenic ‘addiction’ to opioids legitimately used in the management of pain is very rare”* (La dépendance iatrogène aux opioïdes légitimement utilisés dans la gestion de la douleur est très rare) pour la remplacer par *“The development of addiction has been reported to be rare. However, data are not available to establish the true incidence of addiction”*. (Le développement de la dépendance est rare, mais nous ne disposons pas de données permettant d’établir la véritable incidence de la dépendance) (85)

Encore une fois, la modification apportée à la notice reste douteuse et même contradictoire. Si aucune donnée est disponible, alors comment peut-on dire que le taux d’addiction reporté est rare ?

2. 2003 : Deuxième rappel de la FDA

En 2003, la FDA a émis une lettre d’avertissement à Purdue remettant en cause de nombreuses publicités trompeuses dont le site internet « Partner Against Pain » ou encore deux articles promotionnels publiés dans la revue médicale *Journal of the American Medical Association* les 2 octobre 2002 (*October Ad*) et 13 novembre 2002 (*November Ad*). (86)

La lettre indiquait que les nombreux avertissements précédant ce courrier n’avaient pas été pris en compte par Purdue. La publicité continuait de minimiser les risques graves liés à l’utilisation d’OxyContin®, et faisait la promotion d’indications autres que celles dont l’efficacité et la sécurité avaient été prouvées. En outre, la publicité n’évoquait pas les informations émises dans la Black box, ni aucune information relative à la limitation d’indication du médicament.

Dans la publicité *November Ad* (cf Annexe 2), un homme pêche avec un jeune garçon à ses côtés. Le titre présente ce slogan : *« There can be life with relief »*. (Il peut y avoir une vie avec soulagement).

A côté, un dessin présente deux pilules d’OxyContin®, sous lesquelles est indiqué « 8 AM » (8h du matin) et « 8 PM » (8h du soir), accompagné du slogan « It works » (ça marche). (87)

Dans la publicité *October Ad* (cf Annexe 3), le slogan suivant apparaît *« When it’s time to consider Q4-6H OPIOIDS...Remember, effective relief takes just two »* (Quand vient le temps d’envisager les OPIOÏDES tous les 4 ou 6 heures... N’oubliez pas qu’un soulagement efficace est possible avec deux comprimés). A côté, figurent deux comprimés d’OxyContin® et six comprimés pour les autres médicaments analgésiques concurrents. (88)

Le principal message à tirer des deux publicités est qu’OxyContin® offre un soulagement efficace et durable pendant 12 heures. Cet argument concurrentiel s’avère en réalité être faux.

La FDA exigea de Purdue d'arrêter la diffusion de ces publicités et de tout matériel promotionnel similaire ainsi que la mise en place d'une action pour diffuser des informations exactes aux auditeurs ayant reçu des messages trompeurs.

Malgré plusieurs rappels par la FDA, Purdue a continué à omettre volontairement des renseignements clés dans la notice d'OxyContin® et à distribuer des documents promotionnels qui présentaient de façon inexacte les bénéfices et minimisaient les risques.

Les contrôles promotionnels a posteriori effectués par la FDA ont permis à Purdue de s'octroyer une grande liberté d'expression et d'information. Le laboratoire a profité du laxisme de la FDA pour s'imposer sur un marché en pleine croissance et embrigader une population entière de médecins et de patients.

Selon le moteur de recherche universitaire de Lexisnexis, entre Mars 2000 et Mars 2003, 573 articles dans les principaux journaux américains mentionnaient OxyContin® dans leur titre ou leur paragraphe principal. Preuve que le médicament fait parler. (89)

B- Purdue contre la justice

Les fabricants d'analgésiques ont encouragé une utilisation massive de leurs médicaments. Ils ont soutenu les critiques et essayé de dissimuler les preuves cliniques que leurs médicaments étaient plus addictifs qu'ils ne le reconnaissaient. Pour la plupart, face à des procès de patients, ils ont pris l'avantage. Depuis la mise sur le marché d'OxyContin®, des milliers de plaintes ont été déposées en justice contre Purdue.

Pendant ce temps, la crise des opioïdes se poursuit et gagne du terrain, faisant chaque jour de nombreuses victimes.

1. Les premiers règlements en justice

La première poursuite importante à l'encontre d'un fabricant d'opioïdes a été intentée en 2001. L'état de Virginie Occidentale a poursuivi Purdue pour sa commercialisation présumée illégale d'OxyContin®. (89)

Pourtant, à ce moment toutes les poursuites contre Purdue échouent. Dans des déclarations de l'époque, l'entreprise s'est vantée de ses triomphes juridiques et a juré qu'elle ne laisserait jamais une affaire aller jusqu'au tribunal.

Il était dans l'intérêt de Purdue de trouver des arrangements à l'amiable. Cela lui permettait de garder privé les dépositions, les documents internes récupérés lors de la communication des preuves, ...

En 2003, Paul Hanly, qui dirige un cabinet d'avocats à New York, intenta sa première poursuite à l'encontre de Purdue. Son cabinet *Simmons Hanly Conroy* est considéré comme le cabinet le mieux qualifié du pays pour gérer des litiges relatifs aux opioïdes.

Pour cette première poursuite, il rassemble près de 5 000 patients souffrant de douleurs et ayant reçu par ordonnance OxyContin®. L'avocat New Yorkais rassemble près de mille documents pour preuves. Durant cette bataille de plus de trois ans, le cabinet d'avocats dépose séparément plus de 1200 dossiers devant les tribunaux du pays.

En 2007, Purdue trouva un accord avec les victimes et les a indemnisées individuellement pour un total de 75 millions de dollars de dommages et intérêts.

L'entreprise finira par plaider coupable d'avoir induit le gouvernement, les médecins et les patients en erreur au sujet des risques d'addiction. (90)

Selon Hanly, leur victoire contre Purdue a été permise grâce à la quantité de preuves que le cabinet avait rassemblé : témoignages, documents internes de Purdue,... Le cabinet avait investi des millions de dollars dans le litige.

Peu de temps après, l'ensemble des preuves découvertes contre Purdue ont été utilisées par le US département of Justice et a servi aux procureurs fédéraux de Virginie pour instruire une affaire contre Purdue.

La firme plaida coupable de publicité mensongère et reconnut pour la première fois que la marketing d'OxyContin® avait été conçu dans le but de tromper.

Le comité exécutif de l'époque (Michael Friedman, Paul Goldenheim et Howard Udell) bénéficiera d'une liberté conditionnelle et dû régler une amende de plus de 600 millions de dollars.

Huit ans plus tard, en 2015, Purdue dû régler des poursuites intentées par les états de New York et du Kentucky remettant en cause la commercialisation inappropriée d'OxyContin®, presque les mêmes arguments pour lesquels la société avait plaidé coupable en 2007. Preuve que même après plusieurs procès la stratégie et les objectifs de Purdue ne changent pas. (91)

2. Stratégies de défense

Durant ces années, Purdue s'est opposé aux mesures qui auraient été susceptibles de ralentir la distribution d'OxyContin®. Malgré la montée en flèche de la dépendance et des surdoses liées à OxyContin®, Purdue continua de maintenir sa stratégie marketing et de clamer son affirmation « OxyContin® n'entraîne pas de dépendance ».

Purdue rejetait la faute sur les utilisateurs et utilisait le terme de « responsabilité individuelle ». Les mésusages, abus et overdoses ne sont pas liés aux propriétés addictives du produit mais à l'usage qu'en fait le consommateur.

Mark Sullivan, psychiatre à l'université de Washington résumait l'argumentaire de Purdue de la façon suivante : « *Our product isn't dangerous, it's people who are dangerous* » (Notre produit n'est pas dangereux, ce sont les gens qui sont dangereux). (92)

Si Purdue réussit à dégager sa responsabilité dans plusieurs procès c'est parce qu'il est difficile de démontrer que le fabricant est responsable des dommages causés chez le patient.

Lars Noah, professeur de droit à l'université de Floride, disait « *there are so many steps before you get to a bad outcome for the plaintiffs* » (il y a tellement d'étapes avant d'arriver aux conséquences pour les plaignants).

En effet, la chaîne est longue et il est difficile de dégager les responsabilités de chacun : la campagne marketing du laboratoire, le trop grand nombre d'ordonnances prescrites par le médecin, les pharmacies qui délivrent le médicament, le patient qui utilise à tort le médicament, les grossistes qui livrent les officines et cliniques,...

Le plus souvent, les juges considéraient les patients comme des toxicomanes, et leur disaient que s'il y avait une personne à blâmer c'était bien eux, comme l'a témoigné Richard Ausness, Professeur à l'université du Kentucky College of Law. (93)

Dernièrement, alors que les accusations contre le laboratoire s'accumulent, Purdue déclara : « *We vigorously deny the allegations in these lawsuits and look forward to the opportunity to present our defense* » (Nous rejetons vigoureusement les allégations dans les procès et attendons avec impatience l'occasion de présenter notre défense). (94)

A l'heure d'aujourd'hui, des dizaines de gouvernements d'État ont poursuivi les fabricants d'opioïdes pour leur rôle présumé dans l'épidémie de surdoses d'opioïdes, et 41 procureurs généraux d'État enquêtent sur des pratiques illégales potentielles de vente et de commercialisation. Il est urgent de prendre des mesures pour réduire rapidement et considérablement les dommages évitables. Une grande partie de la hausse de la morbidité et mortalité liées aux opioïdes est attribuable aux pratiques trompeuses, parfois illégales des fabricants.

III- Changement de formulation et explosion de la consommation d'héroïne

Au moment où la nouvelle formulation d'OxyContin® arrive sur le marché, le pays est déjà plongé dans une épidémie à grand échelle.

Selon un rapport de la U.S. Substance Abuse and Mental Health Administration, environ 500 000 personnes ont essayé l'OxyContin® à des fins non médicales en 2008.

La FDA approuva le 5 avril 2010, une nouvelle formulation d'OxyContin®, afin de lutter contre son mésusage. Il devient alors le premier médicament autorisé à déclarer sur la notice posséder « des propriétés dissuasives ».

Bob Rappaport, directeur de la division des produits analgésiques à la FDA, se réjouissait de ce changement dans un communiqué de presse de la FDA "*Although this new formulation of OxyContin® may provide only an incremental advantage over the current version of the drug, it is still a step in the right direction.* » (Bien que cette nouvelle formulation d'OxyContin® ne procure qu'un avantage supplémentaire par rapport à la version actuelle du médicament, il s'agit tout de même d'un pas dans la bonne direction). (95)

A- Une nouvelle formulation porteuse d'espoir

1. Éviter le mésusage

De par sa formulation à libération prolongée sur 12 heures, OxyContin® contient une grande quantité d'oxycodone, la substance active.

Lorsque l'ancienne formulation du comprimé d'OxyContin® était prise correctement, l'oxycodone se libérait progressivement dans le temps. Toutefois, son usage pouvait être facilement détourné. Par exemple, les toxicomanes n'avaient qu'à écraser la pilule pour obtenir une poudre fine et soluble pouvant être sniffée, fumée ou même injectée.

De cette façon, l'utilisateur recevait l'intégralité de la teneur en oxycodone en une seule fois. En 1995, Purdue avait démontré que 68% de l'oxycodone pouvait être extrait d'un comprimé d'OxyContin® s'il était broyé. (96)

Ces abus ont mené à de nombreux cas d'overdoses parfois mortelles.

Ainsi, d'éviter ce mésusage et les conséquences provoquées, Purdue a développé une nouvelle formulation contenant de l'oxyde de polyéthylène. Cet excipient, insoluble dans l'eau et l'alcool, forme au contact de l'eau un gel visqueux. Ainsi, il est impossible pour les usagers de dissoudre le nouveau comprimé pour ensuite l'injecter.

De plus, le comprimé est difficilement sécable, et lorsqu'il est écrasé, il forme un composé pâteux impossible à snifer.

Malgré tout, un broyage suivi d'une dissolution dans un solvant adéquat permet de libérer 75% de substance active. Cependant, ce procédé nécessite un minimum de matériel et le mésusage est devenu nettement plus compliqué. (97)

2. Prolonger l'exclusivité

Certains éléments laissent penser que ce changement de formulation a été réalisé à des fins commerciales. Alors que le brevet d'OxyContin® arrivait à terme, Purdue a souhaité conserver son exclusivité. Le brevet aurait expiré en 2013 et laissé la porte ouverte aux génériques à bas prix. Pour cela, Purdue a réfléchi à une nouvelle formulation du comprimé et a de cette façon étendu son brevet jusqu'en 2030.

Selon des documents internes, Purdue considérait la nouvelle formulation « anti-abus » comme un moteur à de nouvelles ordonnances. Selon l'entreprise d'analyse de données Elsevier, le prix de la nouvelle formation d'OxyContin® a augmenté de plus de 95% pour atteindre \$22 par pilule pour le dosage le plus élevé. (98)

B- Une conséquence catastrophique : De l'OxyContin® à l'héroïne

Après avoir reçu l'approbation par la FDA, Purdue cessa de commercialiser l'ancienne formulation le 5 août 2010 et commença à expédier exclusivement la version reformulée quelques jours plus tard.

1. Explosion de la consommation en Héroïne

Alors que la DEA applaudit la nouvelle formulation inviolable d'OxyContin®, les services d'urgences constatent une augmentation des visites liées à l'abus de drogue. Les toxicomanes d'OxyContin® ont subi un sevrage et ont adopté de nouvelles façons de se défoncer.

La nouvelle formulation d'OxyContin® étant difficile à détourner, les toxicomanes ont dû se tourner vers une autre drogue.

Les études disponibles suggèrent qu'en raison de la disponibilité facile de l'héroïne, de nombreux consommateurs abusifs d'OxyContin® sont passés à l'héroïne après la reformulation du produit. Les données indiquent que les décès, les empoisonnements, les hospitalisations et les inscriptions aux programmes de traitement de l'héroïne ont tous augmenté à partir d'août 2010.

La figure 2 montre que le nombre mensuel de décès dus à l'héroïne pour 100 000 personnes est resté stable ou a légèrement augmenté de 2004 à 2010. Ce chiffre a commencé à augmenter de façon spectaculaire en septembre 2010, après la mise sur le marché de la nouvelle formulation et a continué de progresser jusqu'à la fin de l'étude en 2014. (99)

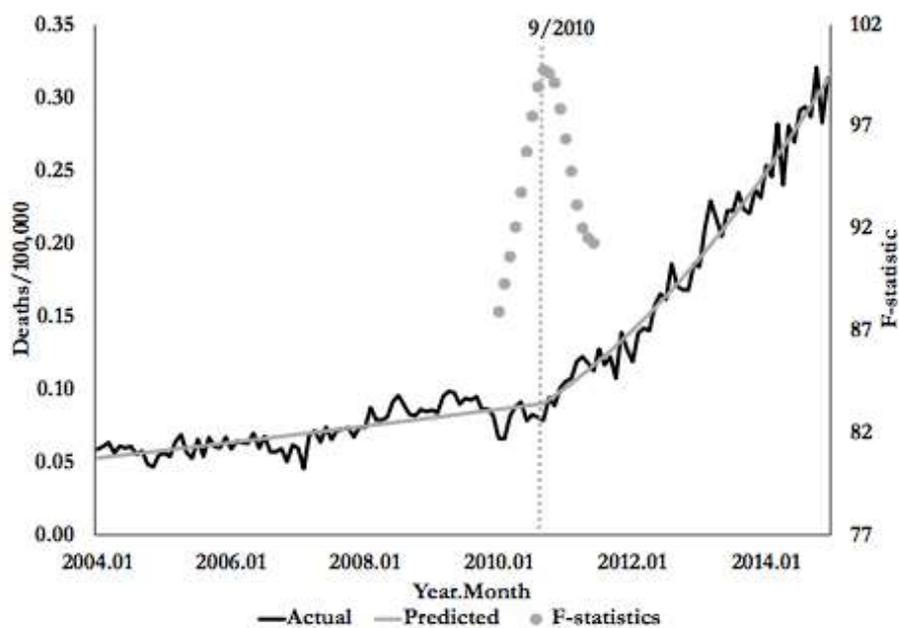


Figure 2: Monthly Heroin Death Rate, 2004.01 – 2014.12, CDC Multiple Cause of Death Data

Figure 11 - Taux de décès mensuel lié à l'héroïne durant l'année 2004

En 2012, une étude sur la nouvelle formulation d'OxyContin® et son rôle dans la dissuasion d'abus a été publiée dans *The New England Journal of Medicine*.

Les données ont été collectées trimestriellement du 1er juillet 2009 jusqu'au 31 mai 2012 au moyen de sondages remplis anonymement sur 2556 patients dépendants aux opioïdes et pour qui un opioïde d'ordonnance était la principale drogue d'abus. (100)

Le graphique ci-dessous illustre parfaitement la situation après l'arrivée de la nouvelle formulation : d'un côté la consommation d'OxyContin® à usage récréatif diminue progressivement, de l'autre la consommation en héroïne augmente.

Entre le dernier trimestre de 2009 et le premier trimestre de 2012, le choix d'OxyContin® (courbe en violet ci-dessous) comme première substance pour un usage détourné a chuté de 35,6% à 12,8%.

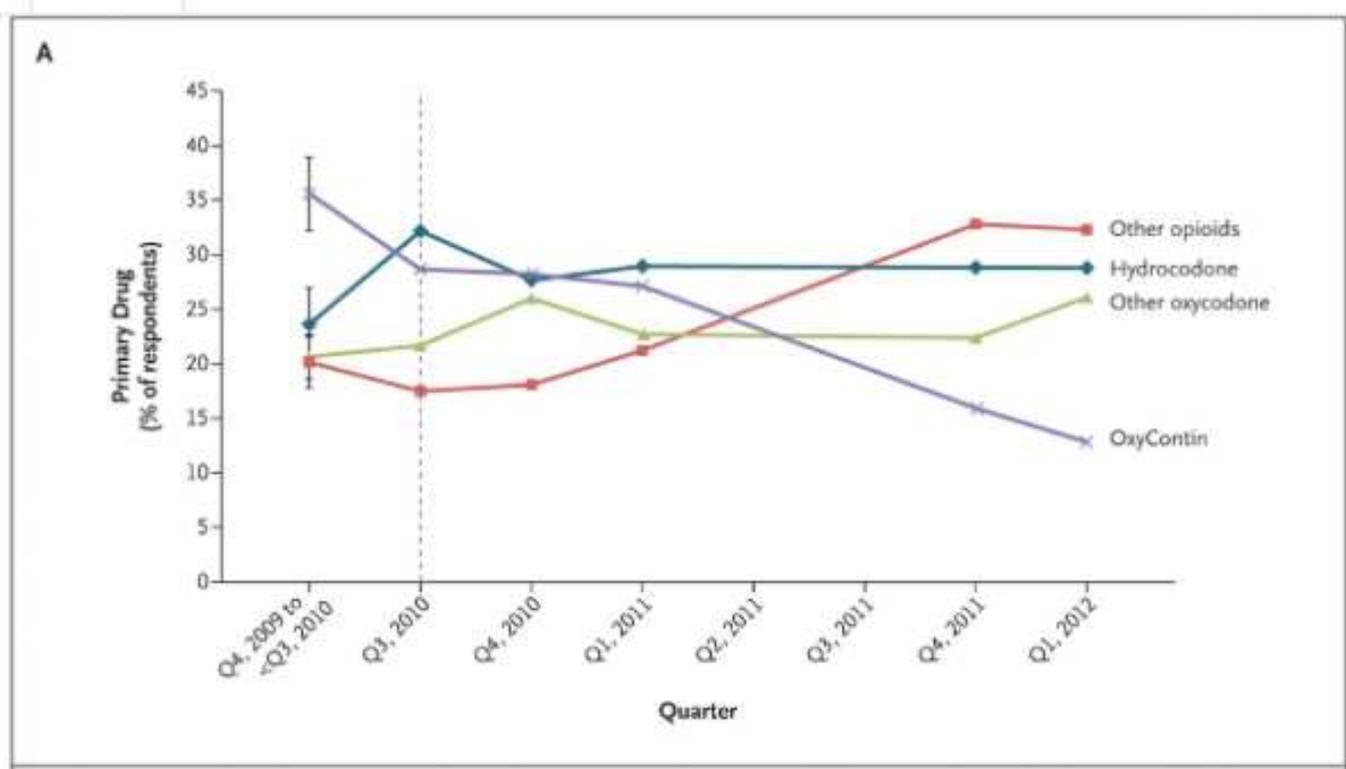


Figure 12 - Drogues utilisées pour un usage détourné

Sur le graphique suivant, on peut voir que les usages récréatifs d'OxyContin® ont chuté de 47,4% fin 2009 à 30% début 2012, tandis que les chiffres relatifs à l'héroïne ont doublé durant cette même période, passant de 10% à 20%.

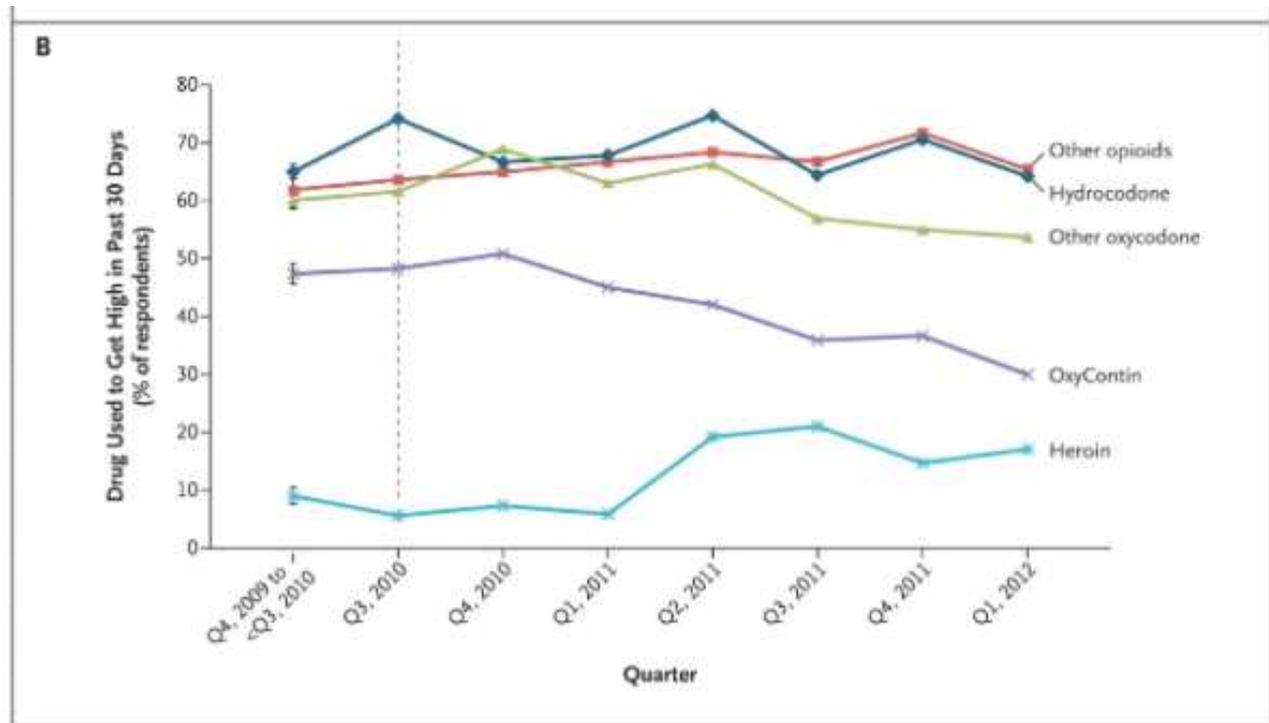


Figure 13 - Proportion de drogues consommées pour un usage récréatif entre 2010 et 2012

Parmi ces patients, 103 ont accepté de répondre à des questions plus poussées par téléphone. Les patients qui ont abusé des deux formulations d'OxyContin® (avant et après 2010) ont indiqué une préférence unanime pour l'ancienne version. 24% des patients ont trouvé une façon de s'administrer la nouvelle formulation, qui était normalement censée décourager l'abus et 66% des patients ont déclaré s'être tourné vers un autre opioïde, le plus souvent vers l'héroïne.

Dans cette étude, rien n'a montré que la nouvelle formulation dissuasive d'OxyContin® ait motivé les abuseurs à cesser leur abus de drogues, il semble plutôt qu'ils aient changé le choix de leur drogue.

2. L'héroïne, une drogue bon marché et facilement disponible

Au moment de la reformulation d'OxyContin®, l'héroïne s'est montrée être un substitut facilement disponible et peu coûteux.

Dans l'étude précédente publiée en 2012 dans *The New England Journal of Medicine*, plusieurs raisons ont été évoquées par les patients. Par exemple, une patiente témoigne: « *La plupart des gens que je connais n'utilisent plus l'OxyContin® pour l'usage récréatif. Ils ont basculé sur l'héroïne parce que c'est beaucoup plus facile à utiliser, moins cher et facile à obtenir.* » (100)

Historiquement, les marchés de l'héroïne étaient approvisionnés par deux groupes différents. À l'est du Mississippi, les consommateurs consommaient de l'héroïne en poudre blanche qui était distribuée par les réseaux de New York.

À l'ouest du Mississippi, une grande partie de l'approvisionnement était de l'héroïne dite « goudron noir » provenant du Mexique. Au cours des 30 dernières années, il y a eu une augmentation de l'approvisionnement en héroïne des gangs mexicains. En 2016, près de 80 % de l'héroïne saisie par la DEA provenait du Mexique.

La DEA a constaté que le profil de l'héroïnomane a évolué au cours du temps. Il y a 30 ans, l'héroïne était surtout disponible en ville. Mais depuis les années 2000, il n'y a plus de consommateur type, la consommation s'est propagée dans les zones rurales, aux consommateurs plus aisés, d'un plus large éventail d'âges. Il est devenu beaucoup plus facile d'accéder à l'héroïne qu'il ne l'était en 1970.

Sam Quinones, explique dans son livre *Dreamland: The True Tale of America's Opiate Epidemic*, comment les dealers mexicains se sont déployés aux États-Unis pour répondre à un marché en explosion. A l'époque, de nombreux fournisseurs mexicains se livrent concurrence pour obtenir des parts de marché en offrant une héroïne de meilleure qualité.

Le graphique ci-dessous montre l'évolution du prix de l'héroïne en fonction du temps. Le prix a chuté de plus de \$3 000 par gramme pur en 1981 à moins de 500 \$ en 2012. Une étude a montré en 2014 que chaque baisse de 100 \$ du prix par gramme pur d'héroïne entraînait une augmentation de 2,9 % du nombre d'hospitalisations pour surdoses d'héroïne. (100)

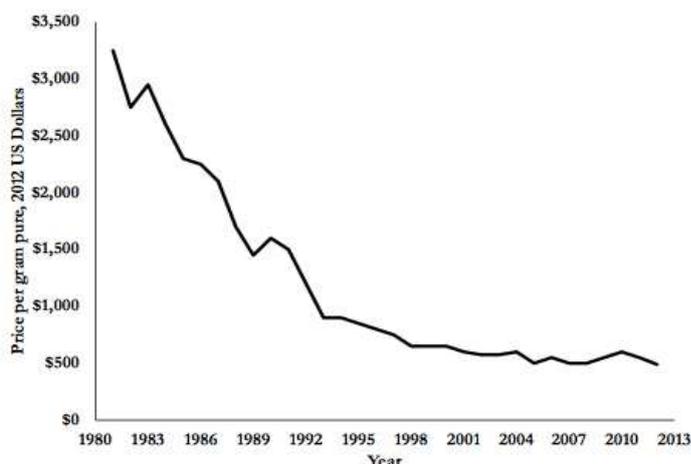


Figure 5: Average Price per Pure Gram, DEA Intelligence Report

Figure 14 - Évolution du prix moyen d'un gramme d'héroïne pure (en Dollars US)

Deux psychiatres, Docteur Cicero et Docteur Ellis ont mené une étude sur 244 personnes inscrites à un programme de traitement de la toxicomanie pour abus d'OxyContin® pendant la période du changement de formulation. Environ un tiers de ces personnes étaient passées à une autre drogue qu'OxyContin®, et 70% d'entre elles s'étaient tournées vers l'héroïne. (101)

Finalement, le changement de formulation d'OxyContin® a rencontré un succès à double tranchant.

Depuis 2010, le nombre de drogués recourant à ce médicament diminue fortement.

Toutefois, un résultat imprévu s'est produit. Le remplacement de la formulation dissuasive contre l'abus par d'autres opioïdes et de l'héroïne, une drogue qui peut présenter un risque pour la santé publique beaucoup plus élevé que l'OxyContin®.

Les formulations dissuasives contre l'abus ne sont peut-être pas les solutions miracles que beaucoup espéraient pour résoudre le problème croissant de l'abus d'opioïdes...

D'après l'*American Society of Addiction Medicine*, quatre consommateurs d'héroïne sur cinq auraient d'ailleurs commencé avec des opioïdes obtenus sur ordonnance. En réalité, les opioïdes délivrés sur ordonnance n'ont fait que construire et forger une population gigantesque de personnes dépendantes, qui aujourd'hui se tournent vers d'autres alternatives plus facilement disponibles et bon marché.

Partie 3 : ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE

I- État des lieux de la crise sanitaire actuelle aux USA

Aujourd'hui, les États-Unis doivent faire face à une crise sanitaire majeure. En moyenne, 130 américains meurent chaque jour d'une surdose d'opioïdes. Les overdoses sont devenues la principale cause de décès accidentels aux États-Unis. Les opioïdes ont causé près de 47 000 décès en 2018, soit près de six fois le nombre de décès par surdose en 1999. (102)

Le fardeau économique total de la consommation abusive d'opioïdes d'ordonnance aux États-Unis représente 78,5 millions de dollars par an : soins de santé, perte de productivité, traitement de la toxicomanie, participation au système de justice, ... (103)

Un bilan humain et financier qui ne se cesse malheureusement de s'alourdir.

A- Données chiffrées

1. Les 3 vagues d'épidémie (104)

Le CDC a classé les décès par surdose d'opioïdes en trois vagues : les opioïdes d'ordonnance, l'héroïne et les opioïdes synthétiques.

Selon le CDC entre 1999 et 2017, près de 400 000 personnes sont mortes d'une surdose d'opioïdes, opioïdes obtenus sur ordonnance et illicites confondus. (105)

1. 1 Années 1990 : les opioïdes d'ordonnance

Dans les années 1990, les sociétés pharmaceutiques ont pris soin de se créer un terrain propice en déresponsabilisant et rassurant le corps médical : Non, les patients ne deviendraient pas dépendants aux analgésiques opioïdes prescrits sur ordonnance. Grâce à une promotion sans précédent, les analgésiques opioïdes ont été prescrits à des taux alarmants.

L'introduction de formulation d'opioïdes à libération prolongée telles que OxyContin® a permis de fournir des doses plus élevées et plus durables dans une seule capsule. Cependant, la facilité avec laquelle le mécanisme de libération peut être contourné et la dose totale de substance active déchargée en une fois, a conduit à une vague d'abus.

La première vague de décès été causée par ces opioïdes prescrits sur ordonnances (naturels comme la Morphine ou semi synthétiques comme OxyContin®)

Entre 2000 et 2011, le nombre de décès par overdose causée par des opioïdes prescrits a été multiplié par 5.

1. 2 A partir de 2010 : l'héroïne

Dès 2010, on observe une rapide augmentation des décès liés à une overdose causée par l'héroïne. Le nombre de décès est multiplié par 5 entre 2010 et 2015.

Les jeunes et les nouveaux consommateurs d'héroïne ont expliqué leur transition vers l'héroïne par le fait que leur dépendance croissante nécessitait des besoins en comprimés plus importants qu'ils ne pouvaient en obtenir sur ordonnance. De plus, durant cette même période, l'état a commencé à s'attaquer aux Pills Mills, les moulins à pilules qui délivraient des opioïdes sur ordonnance sans réel

besoin du patient mais uniquement dans un but de rentabilité. Obtenir de l'OxyContin® pour un usage illicite était donc devenu moins facile.

Toutefois, les surdoses d'héroïne ont vraiment commencé à s'accélérer lorsque Purdue a changé la formulation d'OxyContin® pour en faire une forme dissuasive. Les utilisateurs se sont tournés vers l'héroïne, moins chère, plus facile d'administration et disponible sur l'ensemble du territoire.

Les deux premières vagues de surdoses, provenant des comprimés d'opioïdes et de l'héroïne, ont été qualifiées d'« épidémies entrelacées », l'une ayant entraîné l'autre.

D'autres conséquences médicales, en plus de la surdose, sont de plus en plus préoccupantes. Le passage de l'usage abusif de pilules opioïdes à l'héroïne impliquait, pour beaucoup, un changement dans la voie d'administration. De l'ingestion orale, les consommateurs sont passés à l'injection intraveineuse. Aux États-Unis, l'héroïne est principalement injectée. Cette injection soulève des préoccupations au sujet de la transmission de virus transmissibles par le sang, comme l'hépatite C et le VIH.

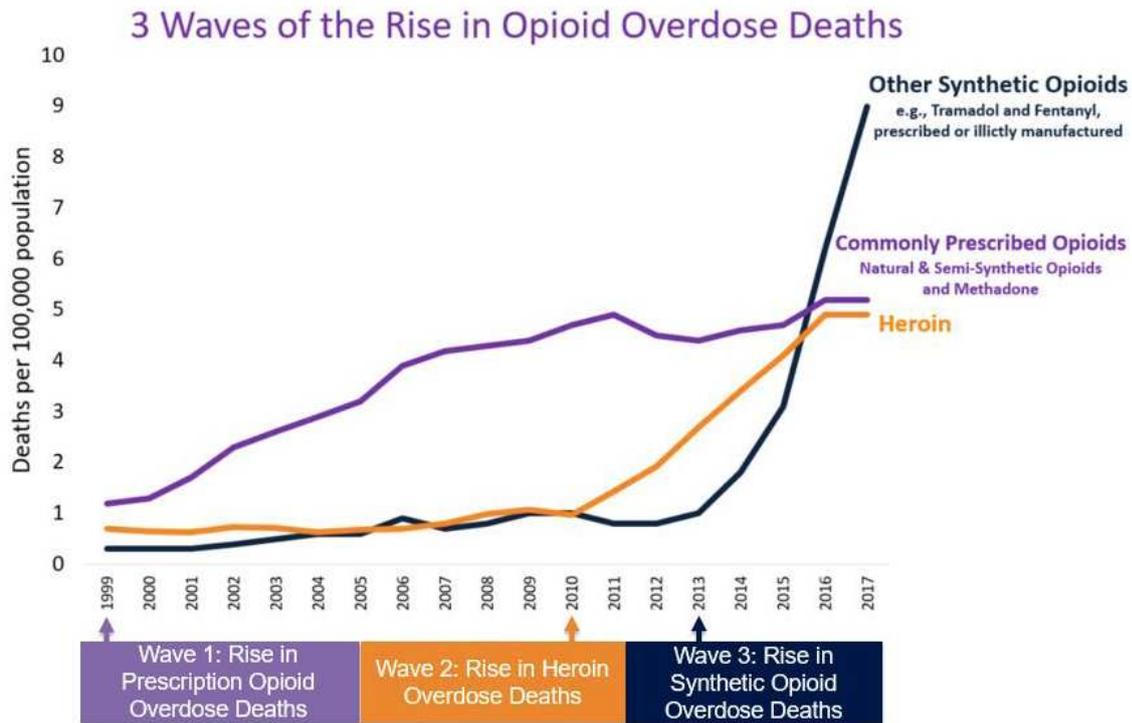
1. 3. Depuis 2013 : les opioïdes synthétiques

2013 marque un tournant et une progression significative encore jamais observée dans la crise des opioïdes. Cette progression du nombre de décès par overdose a été causée par l'ouverture du marché aux opioïdes de synthèse de plus en plus puissants.

Par exemple, 1 mg de Fentanyl est 50 fois plus puissant que 1 mg d'héroïne et 100 fois plus que la morphine. Des chiffres qui donnent le vertige.

Les opioïdes de synthèse, à la différence des opioïdes naturels ou semi-synthétiques sont produits exclusivement à partir de produits chimiques, principalement illicitement.

C'est donc un point qui rend leur fabrication et leur disponibilité encore plus facile. La morphine ou l'héroïne par exemple, sont produits à partir de l'opium, issu lui-même d'une plante qui nécessite d'être cultivée. Les opioïdes synthétiques comme le fentanyl sont fabriqués dans des laboratoires clandestins avec des matières premières bon marché principalement en Chine.



SOURCE: National Vital Statistics System Mortality File.

Figure 15 - Les trois vagues de l'augmentation des décès par surdose d'opioïdes

Cette chronologie nous montre que la crise actuelle a bel et bien été initiée par les opioïdes délivrés sur ordonnance.

Les laboratoires, par leur stratégie marketing agressive et trompeuse, ont créé des générations de dépendants et de toxicomanes, à la recherche d'un soulagement toujours plus important et de drogues toujours plus puissantes.

La crise des opioïdes est devenue plus mortelle que les années précédentes, les décès par surdose augmentant en raison de l'arrivée de drogues de synthèse plus mortelles.

Le pic de mortalité en 2017, a entraîné pour la première fois une diminution de l'espérance de vie aux États-Unis.

2. Opioides Prescrits

2. 1 Situation générale (102)

Les opioïdes prescrits sur ordonnance continuent d'être impliqués dans une proportion importante des décès par surdose, et les chiffres sont probablement une sous-estimation du véritable fardeau, étant donné la grande proportion de décès par overdose où le type de drogue n'est pas indiqué sur le certificat de décès.

Depuis les années 1990, lorsque la quantité d'opioïdes prescrits aux patients a commencé à augmenter, le nombre d'overdoses et de décès attribuables aux opioïdes d'ordonnance a également augmenté.

De 1999 à 2018, plus de 232 000 personnes sont décédées aux États-Unis d'une overdose d'opioïdes obtenus sur prescription. Les décès par overdose d'opioïdes d'ordonnance étaient plus de quatre fois plus élevés en 2018 qu'en 1999.

Aux États-Unis, 41 personnes meurent chaque jour d'overdose due à des opioïdes prescrits.

2. 2 Pratiques de prescription (106)

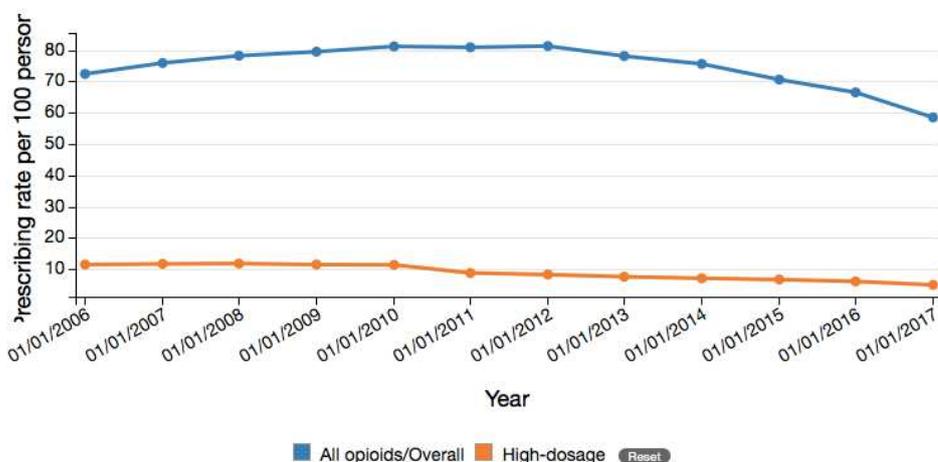
Le taux global de prescriptions d'opioïdes aux États-Unis a atteint un sommet puis s'est stabilisé de 2010 à 2012 et a diminué depuis 2012, comme l'indique la courbe bleue ci-dessous.

Entre 2006 et 2017, il y a eu une réduction de plus de 19 % du taux annuel d'ordonnances.

La courbe jaune représente le taux de prescription de dosages élevés. On observe une diminution à partir de 2010.

Les baisses des taux de prescription d'opioïdes depuis 2012 et des taux de prescription à forte dose depuis 2008 laissent penser que les professionnels de santé sont devenus plus prudents dans leurs pratiques de prescription d'opioïdes. Cependant, en 2017, encore 17,4% de la population avait reçu au minimum une ordonnance d'opioïdes dans l'année. 58 ordonnances d'opioïdes ont été écrites pour 100 américains. (107)

Trends in Annual Opioid Prescribing Rates by Overall and High-Dosage Prescriptions



Source: IQVIA® Transactional Data Warehouse

Figure 16 - Tendances des taux annuels de prescription d'opioïdes dans l'ensemble des ordonnances et à posologie élevée

Le nombre moyen de jours d'ordonnance continue d'augmenter avec une moyenne de 18 jours en 2017.

La quantité d'opioïdes délivrée par personne varie selon les régions et est particulièrement élevée en ville, où le pourcentage de résidents blancs est important et le nombre de médecins généralistes et dentistes est élevé.

3. Un bilan humain et financier lourd

3.1 Bilan humain (108)

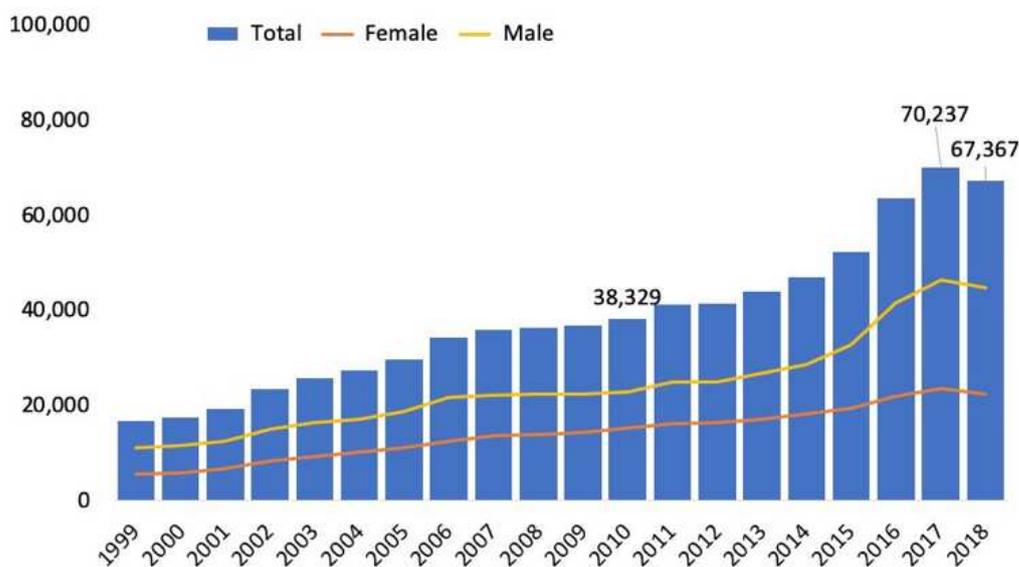
Le problème des opioïdes a atteint des niveaux de crise aux États-Unis. En 2016, 2,4 millions d'Américains étaient atteints d'un trouble lié à la consommation d'opioïdes d'après un rapport du *Substance Abuse and Mental Health Services Administration*.

Entre 1999 et 2018, les opioïdes ont causé la mort de près de 450 000 personnes aux États-Unis. Le nombre de décès a doublé entre 2010 et 2017, de 38 000 personnes à 70 000 personnes.

Toutefois, une lueur d'espoir est visible car en 2018, et pour la première fois depuis 20 ans, le nombre de décès par overdoses a baissé aux États-Unis.

Les opioïdes ont été impliqués dans environ 70 % des décès par overdose en 2018, ce qui représente une diminution par rapport à 2017, avec un léger déclin de 2 %.

**Figure 1. National Drug Overdose Deaths
Number Among All Ages, by Gender, 1999-2018**

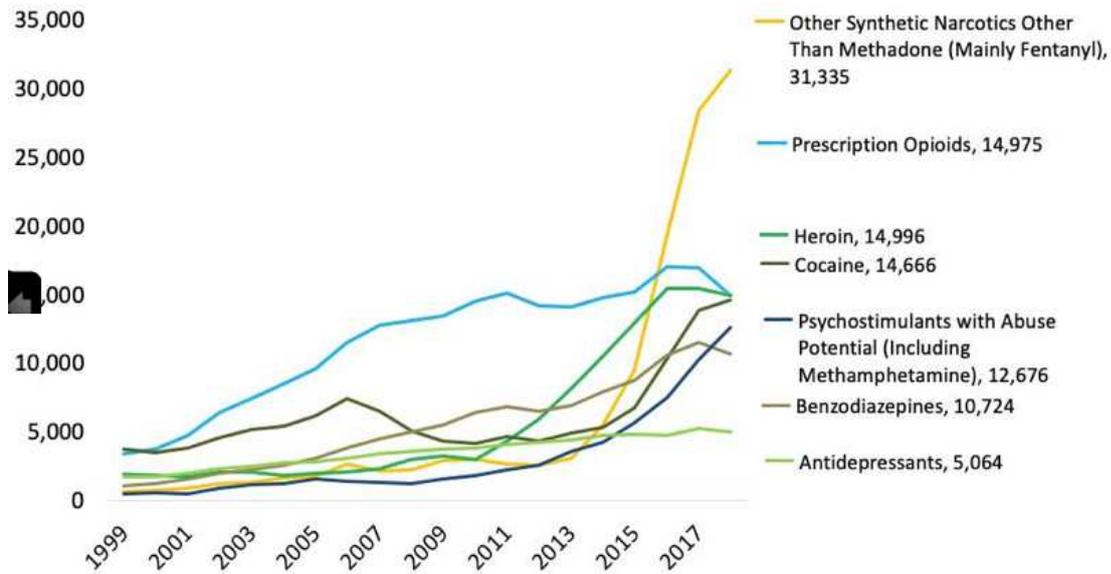


Source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death 1999-2018 on CDC WONDER Online Database, released January, 2019

Figure 17 - Nombre de décès liés à une overdose aux États Unis par genre, tout âge confondu entre 1999 et 2018

Le graphique suivant permet d'identifier les drogues responsables du décès. Depuis 2016, les décès par overdose liées aux opioïdes d'ordonnance et à l'héroïne tendent à diminuer. A l'inverse, le nombre des décès liés aux opioïdes de synthèse explose littéralement depuis 2013, avec un nombre de décès multiplié par plus de 10 en 4 ans...

Figure 2. National Drug Overdose Deaths Number Among All Ages, 1999-2018



Source: : Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death 1999-2018 on CDC WONDER Online Database, released January, 2019

Figure 18 - Nombre de décès liés à une overdose aux Etats Unis selon la drogue responsable, tout âge confondu entre 1999 et 2008

3.2 Bilan financier

En 2017, Le CEA a estimé que le coût économique de la crise des opioïdes pour l'année 2015 s'élevait à 504,0 milliards de dollars, soit 2,8 % du PIB cette année-là.

C'est plus de six fois le coût qui avait été estimé en 2016. (109)

Entre 2015 et 2018, les coûts ont été estimés à 2,5 billions de dollars ...

L'ACE avait estimé le fardeau économique des overdoses liés aux opioïdes d'ordonnance, de l'abus et de la dépendance d'un point de vue sociétal en 2013. Le coût total était estimé à 78,5 milliards de dollars. Plus des deux tiers de ce montant (73%) est attribuable à l'augmentation des coûts des soins de santé, du traitement de la toxicomanie et de la perte de productivité au travail (28,9 milliards de dollars). Les consommateurs d'opioïdes d'ordonnance utilisent beaucoup plus de ressources de soins de santé. Les 27% restant représentent les coûts liés au décès et la perte de gains potentiels. (110)

Par exemple, les travailleurs qui souffrent actuellement d'un trouble lié à la consommation de substances manquent en moyenne 14,8 jours par an, et 29 jours en moyenne par an si cette substance est un médicament contre la douleur. En comparaison, la moyenne des congés maladie est de 10,5 jours. (111)

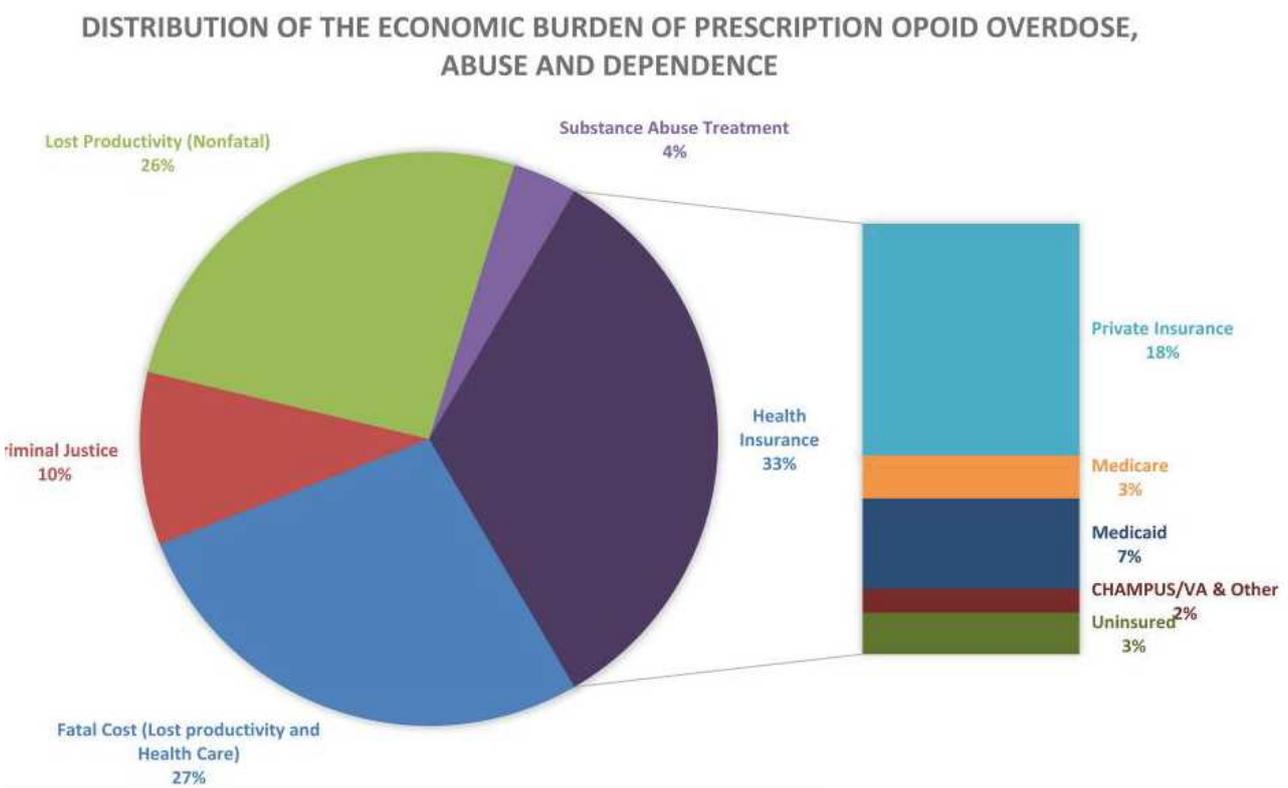


Figure 19 - Répartition du fardeau économique de la surdose, de l'abus et de la dépendance liés aux opioïdes d'ordonnance

En conclusion, les diminutions de tous les taux de mortalité liés aux opioïdes sont en grande partie attribuables aux opioïdes d'ordonnance. Les efforts visant à réduire la prescription d'opioïdes à forte dose ont augmenté et ont contribué à réduire le nombre de décès.

A l'inverse, l'augmentation des décès liés aux opioïdes synthétiques est probablement attribuable à la prolifération d'analogues du FMI ou du fentanyl. Selon la Drug Enforcement Administration, le fentanyl était l'opioïde synthétique le plus identifié lors des saisies de drogues au cours de 2017

B- Un déficit de prise en charge

Devant une crise de telle ampleur, les États-Unis ont encore du mal à réagir et à mettre des actions efficaces pour retourner la tendance.

1. Les restrictions imposées aux traitements de substitution (112)

Le traitement de substitution aux opioïdes remplace l'usage illicite ou non conforme des opioïdes par des opioïdes à action prolongée, moins euphorisants.

C'est par exemple le cas de la méthadone ou de la buprénorphine, qui doivent être administrés sous surveillance médicale.

Le traitement de substitution permet d'éliminer les symptômes de sevrage et bloque les effets euphoriques des autres opioïdes.

Pourtant, ces outils ne sont pas utilisés à leur plus grand potentiel aux États-Unis... En 2015, Seul 10% de toutes les personnes dépendantes aux opioïdes reçoivent un traitement de substitution. (113) Le fait de restreindre l'administration de la méthadone à des cliniques a largement contribué à cette lacune de traitement et a même pu avoir un effet contre-productif en motivant la demande illicite de ce médicament.

Il existe aujourd'hui un écart entre les pratiques et les normes du fait des contraintes réglementaires et des pratiques cliniques sous optimales. Il sera essentiel d'accroître la disponibilité des médicaments qui peuvent traiter efficacement les troubles liés à la consommation d'opioïdes pour lutter contre l'épidémie de décès par surdose. Seulement trois médicaments sont approuvés par la FDA pour traiter le trouble lié à la consommation d'opioïdes : méthadone, buprénorphine et Naltrexone.

1. 1 Méthadone

Le sevrage par méthadone est le traitement de substitution aux opioïdes le plus commun dans le monde mais pourtant il est sujet à des mesures très restrictives aux USA.

En 1974, un système d'administration de la méthadone avait été inscrit à la loi et mis en place aux États-Unis. Il obligeait les patients à se rendre dans une clinique désignée dans le cadre du traitement des toxicomanes. Les médicaments sont habituellement administrés quotidiennement sous observation, et les patients passent périodiquement des tests d'urine, qui permettent de distinguer la méthadone des substances d'abus.

La nature structurée de ces programmes répond aux besoins de certains patients. Mais pour d'autres, la nécessité d'obtenir des médicaments quotidiennement sur un site fixe peut être trop lourde. De plus, un traitement dans les cabinets de médecins permettrait d'élargir l'accès à la méthadone dans un environnement moins stigmatisant que les cliniques et pourrait permettre de traiter les comorbidités comme le VIH, l'hépatite C et les maladies psychiatriques.

Selon les données d'une étude publiée en 2015, le nombre d'établissements proposant des prescriptions de méthadone aux États-Unis est constant depuis 2002, tandis que la courbe des décès liés aux overdoses a augmenté de façon exponentielle. En 2015, seul 8% des établissements traitant la toxicomanie aux USA pouvaient prescrire de la méthadone. De nombreux établissements et fournisseurs choisissent de ne pas prescrire ces médicaments en raison de leur faible rentabilité et de la stigmatisation.

Une étude menée en 2001 auprès de 49 patients dépendants aux opioïdes a montré que l'administration de méthadone chez le médecin de ville était réalisable. 28 sont restés dans le programme pendant un an, et seulement 2 ont subi des tests d'urine positifs aux opioïdes. La satisfaction des patients et des médecins était très bonne. (114)

L'urgence de santé publique actuelle pourrait servir de catalyseur pour modifier la loi afin que la méthadone soit administrée à la fois dans le modèle actuel des cliniques mais aussi dans les cabinets des médecins traitants.

Aujourd'hui encore, l'accès à la méthadone est très restreint car elle peut être utilisée de façon abusive et détournée. Toutefois, son profil pharmacologique ne procure pas d'effet euphorisant comme le provoque les opioïdes. Ce médicament est donc moins sujet à des abus comme le sont l'héroïne ou l'OxyContin®.

1. 2 Buprénorphine et Naltrexone

La Buprénorphine et le Naltrexone sont soumises à des réglementations encore différentes. Ils peuvent être prescrits et administrés dans pratiquement n'importe quelle clinique, chez un médecin généraliste ou spécialiste dans une grande ville, une banlieue ou en campagne.

En 2000, la *Drug Addiction Treatment Act* est la dernière loi qui a élargi l'accès à la Buprénorphine pour traiter les troubles liés à la consommation d'opioïdes dans les soins de ville. Cette réforme a permis à la Buprénorphine de devenir disponible pour des milliers de patients aux États-Unis.

Pour obtenir le droit de prescrire ou dispenser de la Buprénorphine, le médecin doit demander une autorisation auprès du centre de traitement de l'abus de substances du SAMSHA et suivre une formation de huit heures.

Les praticiens peuvent traiter jusqu'à 100 patients avec de la Buprénorphine pour le traitement du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes au cours de la première année puis 275 patients les années suivantes. Les praticiens autorisés à prescrire sont les médecins, infirmières et sages-femmes. (115)

En ce qui concerne le Naltrexone, toute personne autorisée à prescrire des médicaments peut le prescrire, même le pharmacien peut le délivrer sans ordonnance. (116)

La mise à jour des lois qui réglementent la prescription de méthadone dans les soins de ville permettrait de réduire les obstacles à l'accès et d'étendre les avantages de ce médicament efficace. En plus de la législation, il sera également nécessaire d'améliorer la formation des médecins sur les troubles liés à la consommation d'opioïdes.

2. Des Médecins qui prescrivent peu (117)

Patrick Skerret, éditeur du magazine *First Opinion*, a mené une enquête auprès de plusieurs médecins pour connaître les barrières qui les empêchent de prescrire des traitements de substitution.

2. 1 Manque de formation

Le manque de formation est l'argument majeur qui a été mis en évidence dans cette enquête. L'enseignement à la faculté de médecine forme au traitement de la douleur mais non à la dépendance aux opioïdes et les traitements de substitution.

Selon le Dr. Sarah Wakeman, directrice médicale de la *Substance Use Disorder Initiative* « Les médecins aiment sentir qu'ils maîtrisent les compétences dont ils ont besoin pour aider leurs patients. C'est un domaine que la plupart des médecins ne maîtrisent pas »

2. 2 Dérogation

Pour pouvoir prescrire de la Buprénorphine, le médecin doit obtenir une dérogation par la SAMSHA. Cela renvoie le message que dispenser de la buprénorphine est plus un choix qu'une obligation en tant que professionnel de santé. Alors que les médecins tout juste sortis de la faculté peuvent prescrire des opioïdes pour soulager les douleurs, ils doivent obtenir une dérogation pour traiter la dépendance engendrée par ces traitements. Selon le Docteur Sandeep Kapoor, cette dérogation n'a aucun sens et cette démarche complexe rend la prescription de la buprénorphine plus compliquée.

2. 3 La peur de l'inconnu

Les personnes atteintes de troubles liés à la consommation d'opioïdes ont souvent d'autres problèmes physiques, psychologiques et sociaux (dépression, anxiété, isolement social, chômage) qui compliquent le traitement. Les médecins ont peur de ne pas avoir toutes les capacités pour gérer cette maladie et ces conséquences.

2. 4 La stigmatisation de la consommation d'opioïdes

Dans l'esprit d'encore beaucoup de médecins, la dépendance est considérée comme un échec personnel. Ils ne la considèrent pas comme un trouble du cerveau nécessitant un traitement. Ces médecins pensent qu'un traitement médicamenteux est inutile et ne fera que déplacer leur dépendance vers un autre médicament.

3. Barrières financières

Thomas Mc Lellan a décrit la toxicomanie comme une maladie chronique et soutenu que le traitement de la toxicomanie devrait être couvert par les assureurs publics et privés. Cet objectif n'a pas été atteint aux États-Unis ni au Canada, malgré la valeur économique démontrée du traitement de la toxicomanie.

En 2010, selon les chiffres issus de la base de données de la SAMSHA, 2 528 établissements aux États-Unis ont déclaré offrir un traitement de substitution aux opioïdes.

Près d'un quart d'entre eux ont déclaré n'accepter que le versement personnel ou une assurance privée ou militaire.

Seulement 40 % des établissements ont déclaré qu'une aide au paiement au moins partiel était disponible par le biais de l'assurance publique et privée. (118)

Les obstacles financiers limitent l'accès et la continuité des traitements pour les personnes les plus défavorisées, qui sont souvent les cas les plus complexes à traiter.

Les moyens le plus couramment utilisés pour payer une désintoxication aux drogues sont les programmes *Medicaid* et *Medicare*. Ces programmes d'assurance-maladie sont financés par les régions et l'État. Ils permettent de proposer un traitement gratuit ou peu coûteux de la toxicomanie. Chaque programme comporte des critères d'admissibilité différents. Une personne peut être éligible aux deux programmes. (119)

Pour pouvoir bénéficier de *Medicaid*, il faut répondre à certains critères comme avoir moins de 19 ans ou plus de 65 ans, être enceinte, être parent, ou encore avoir de faibles revenus.

Medicare est disponible pour les personnes de plus de 65 ans ou les personnes handicapées en échange d'une cotisation mensuelle basée sur le revenu du bénéficiaire.

Depuis la réforme des soins de santé en 2010, appelée *Affordable Care Act*, mais aussi connu sous le nom *Obamacare*, les assurances dont Medicaid doivent couvrir tous les aspects fondamentaux du traitement de la dépendance aux drogues. Cette réforme permettrait d'offrir aux citoyens américains adhérant à *Medicaid* et/ou *Medicare*, un nouvel accès aux services de traitement et de soutien, l'occasion de combler les lacunes dans la prestation de traitements de substitution aux opioïdes ... Toutefois, encore aujourd'hui, tous les établissements n'acceptent pas Medicaid comme moyen de paiement. (120)

II- Déclaration de l'état urgence sanitaire par Donald Trump

Depuis son élection en tant que président des États-Unis, Donald Trump a fait la promesse de mettre fin à l'épidémie d'opioïdes. La lutte contre les opioïdes est un élément central du programme de son administration, c'est d'ailleurs l'une des cinq grandes priorités énumérées sur la page d'accueil de la Maison-Blanche, à côté des onglets « économie », « sécurité nationale », « budget » et « immigration ».

Devant la propagation de l'épidémie, il déclare l'état d'urgence sanitaire le 26 Octobre 2017.

A- Plan d'action

1. Les critères répondants à un état d'urgence sanitaire

Quatre observations liées à la crise des opioïdes répondent aux critères d'urgence sanitaire (121) :

- 1. Le nombre de décès liés aux opioïdes augmente frénétiquement.**(122)
Le moyen le plus direct d'éviter les décès par overdose consiste à élargir l'accès à la Naloxone, antidote puissant des overdoses, sur lequel nous reviendrons plus tard. Certains États et collectivités ont élargi l'accès à la Naloxone en dotant les intervenants de première ligne (pharmaciens, médecins de ville, infirmières) et l'entourage du patient. Néanmoins, la dose de naloxone nécessaire pour éviter les overdoses est au moins cinq fois plus élevée que celle habituellement disponible. Depuis 2013, les dépenses nationales consacrées à la naloxone ont été multipliées par 10 passant de 10,5 millions de dollars à 108,6 millions de dollars en 2017. Des millions de doses supplémentaires sont nécessaires à des coûts accablants pour le pays.
- 2. Les transmissions de maladies infectieuses liées au VIH et hépatite C augmentent.**
L'augmentation de la consommation d'opioïdes, en particulier de drogues injectées a mené à une augmentation de cas de VIH et d'hépatite C. Les nouvelles infections à VHC ont augmenté de 167 % entre 2010 et 2016. L'utilisation de seringues propres pour chaque injection pourrait réduire la transmission des maladies infectieuses. Il faudrait 14 millions de dollars, pour fournir aux 700 000 personnes souffrant de troubles liés à la consommation d'héroïne en injection, un accès à des seringues à un prix d'environ 20 \$ par personne.
- 3. Le nombre d'enfants placé en famille d'accueil augmente.**
Après avoir diminué de près de 30 % entre 1999 et 2012, le nombre d'enfants en famille d'accueil a augmenté de 7 % à l'échelle nationale entre 2012 et 2016. Cette augmentation s'explique par les overdoses et décès de parents. Il y a eu environ 40 000 nouveaux cas de placement en famille d'accueil en 2016 comparativement à 2012. Le maintien d'un enfant en famille d'accueil coûte environ 19 000 \$ par année. Ainsi, l'incidence de l'épidémie sur le système de placement en famille d'accueil est d'environ 760 millions de dollars.
- 4. La disponibilité de traitements médicamenteux et de soutien psychologique.**
Comparativement aux régions urbaines, un pourcentage beaucoup plus élevé de régions rurales ne dispose pas d'établissement de traitement de la toxicomanie (55 %), de programme de traitement des opioïdes (plus de 90 %) ou de fournisseur de buprénorphine (72 %). La mise en place d'un traitement médicamenteux associé à un souci psychologique permettrait d'éviter des overdoses.

Au moment de la déclaration d'état d'urgence sanitaire, les moyens financiers du *Public Health Emergency* sont insuffisants. Bien que de nombreuses mesures soient effectives à plus long terme comme l'éducation des médecins prescripteurs ou la surveillance des opioïdes illicites, des mesures d'urgence peuvent et doivent être prises pour remédier aux préjudices imminents liés aux opioïdes.

2. Les actions mises en place

En Octobre 2018, 6 milliards de dollars ont été débloqués sur deux ans pour lutter contre la crise.

2.1 Contrer les moteurs de la crise des opioïdes (123)

Pour mettre fin à l'abus d'opioïdes, Trump souhaite s'attaquer aux facteurs qui alimentent la crise des opioïdes comme la sur-prescription, l'approvisionnement en drogues illicites, l'accès insuffisant à des services de traitement, de prévention primaire et de soutien psychologique,...

Objectifs	Exemples d'actions mises en place
Réduire la demande et la sur-prescription	Lancer une campagne nationale pour sensibiliser le public aux dangers de la consommation d'opioïdes d'ordonnance et illicites, ainsi que d'autres drogues Appuyer les efforts de recherche et de développement pour prévenir la dépendance et réduire la consommation d'opioïdes dans la gestion de la douleur. Il s'agit notamment de développer un vaccin pour prévenir la dépendance aux opioïdes Mettre en place un plan de prescription plus sécuritaire en vue de réduire d'un tiers les ordonnances d'opioïdes d'ici trois ans
Arrêter l'approvisionnement en drogues illicites	Éloigner les drogues dangereuses en dehors du territoire américain : Sécuriser les frontières terrestres, les points d'entrée et les voies navigables contre la contrebande illégale, Identifier et inspecter les envois à risque élevé, collaborer avec la Chine et le Mexique pour réduire les approvisionnement Prendre des mesures pénales et civiles appropriées pour punir les fabricants d'opioïdes et renforcer les sanctions pénales pour le trafic de fentanyl Mettre fin aux ventes illicites d'opioïdes sur internet
Aider les personnes sous l'emprise de la toxicomanie	Distribuer la Naloxone, antidote des intoxications aux opioïdes, à tous les intervenants de première ligne et famille pour contrer les overdoses. Élargir l'accès au traitement de la toxicomanie et déployer des ressources dans les régions durement touchées Identifier et traiter les délinquants souffrant de dépendance Aider les personnes sous l'emprise de la toxicomanie

Tableau 5 - Exemples d'actions mises en place aux USA pour contrer la crise des opioïdes

2. 2 Support Act (124)

Le 24 octobre 2018, la loi fédérale *Support for Patients and Communities Act*, aussi connue sous le nom de *Substance Use–Disorder Prevention*, a été actée durant le 115e congrès. Le but de cette loi est de favoriser le soutien et le traitement des abus d'opioïdes pour les patients et les collectivités. Le président Trump a déclaré qu'il s'agissait du plus important projet de loi de l'histoire des États-Unis pour lutter contre la crise des drogues.

L'amendement prévoit une réforme de *Medicare*, *Medicaid*, de la santé publique pour combattre la crise des opioïdes. Il prévoit notamment d'améliorer la prévention, de faire progresser les initiatives de traitement et de soutien ou encore de renforcer les efforts de lutte contre les drogues synthétiques illicites comme le Fentanyl.

Bien que la *Support Act* soit un pas dans la bonne direction, modifier substantiellement la trajectoire de l'épidémie d'opioïdes exige une intervention globale, intégrée et axée sur la santé publique. Cette modification exigerait de coordonner toutes les directions générales et tous les ordres de gouvernement.

Aujourd'hui, aucun dollar lié à l'incarcération d'une personne qui consomme des drogues n'est consacré à la prévention ou au traitement. De la même façon, chaque citoyen retiré de l'assurance maladie *Medicaid* est une personne qui est incapable de recevoir des soins.

2. 3 Intégrer un maximum d'acteurs (125)

Le support Act n'est pas la seule étape pour combattre la crise. Une approche pan-gouvernementale a été mise en place après la déclaration d'état d'urgence, et tous les acteurs du gouvernement ont un rôle à jouer.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux a investi plus d'un milliard de dollars dans les efforts de l'État et de la collectivité.

Le ministère de la Justice a annoncé près de 320 millions de dollars pour prévenir la récidive et stimuler les efforts d'application de la loi et d'interdiction.

Le ministère de l'Agriculture comble les lacunes en matière d'information et d'accès dans les collectivités rurales. Il travaille à sensibiliser ces communautés aux possibilités de subventions et de ressources pour lutter contre la crise des opioïdes. Le ministère de l'Intérieur mène les mêmes actions au niveau des réserves indiennes.

Le Département du Logement et du Développement urbain travaille à la mise en place de zones « d'opportunités », qui travailleront à reformer les travailleurs et à revitaliser les quartiers en difficulté.

Le Département d'État mène la lutte contre les trafiquants afin de limiter le trafic de stupéfiants.

Toutefois, cette crise ne peut être résolue uniquement avec les acteurs gouvernementaux. Les partenaires du secteur privé doivent intervenir. Les grandes pharmacies de détail comme Walmart suivront maintenant les lignes directrices de l'état.

Les grandes entreprises technologiques comme Facebook, Google et Amazon s'engagent à donner des millions de dollars en publicité pour sensibiliser la population américaine à la crise et encourager les personnes malades à aller se faire soigner. Ils devraient permettre, grâce à leur plateforme, de toucher un grand nombre de personnes.

2. 4 Accompagner les intervenants de première ligne (126)

Récemment, la CDC a remis à jour des lignes directrices sur la prescription d'opioïdes dans le cas de douleur chronique. Le but est de fournir aux professionnels de santé des recommandations sur la prescription d'opioïdes contre la douleur dans les cabinets de ville.

Parmi les 12 lignes, on trouve par exemple les recommandations suivantes :

- Les opioïdes ne sont pas des traitements de première ligne. La thérapie non opioïde doit être préférée pour traiter les douleurs chroniques en dehors des cas de cancer ou soins palliatifs.
- Si les opioïdes sont utilisées, la dose la plus faible possible doit être prescrite
- Un suivi régulier du patient doit être instauré

B- 2 ans après la déclaration d'état d'urgence : les premières conclusions

1. Fermeture du plus gros distributeur de drogue du Darknet

Le 20 juillet 2017, Le ministère de la Justice a annoncé la saisie du plus grand marché criminel sur Internet, Alphabay. Ce site a fonctionné pendant plus de deux ans sur le Darknet et a été utilisé pour vendre entre autres des drogues illégales mortelles, des produits contrefaits, des armes à feu et des produits chimiques toxiques partout dans le monde. (127)

Cette opération internationale a été menée par les États-Unis et impliquait la coopération de nombreux pays comme la France, Pays-Bas, Lituanie, Canada, Royaume-Uni, ...

Une enquête sur Alphabay a révélé que de nombreux vendeurs vendaient du fentanyl et de l'héroïne, et que de nombreux décès par overdoses dans tout le pays étaient attribuables à des achats sur le site. Au moment du retrait, il y avait plus de 250 000 inscriptions pour des drogues illégales et des produits chimiques toxiques.

2. Des résultats fournis par la Maison Blanche encourageants

Depuis que l'état d'urgence sanitaire a été déclaré, la Maison-Blanche indique des signes de progrès : les prescriptions d'opioïdes sont en baisse par rapport à leur pic de 2012, les premières données suggèrent que les décès par overdose ralentissent, et la crise préoccupe beaucoup plus de personnes.

En Avril 2019, lors du sommet d'Atlanta dédié aux opioïdes, Trump déclara « Nous n'arrêterons jamais tant que nous n'aurons pas terminé notre travail. Nous faisons d'énormes progrès. »

Selon les données de la Maison Blanche, le nombre de nouveaux consommateurs d'héroïne a diminué de plus de 50 % en juillet 2017. Entre l'investiture du président Trump et octobre 2018, les ordonnances d'opioïdes à fortes doses ont chuté de 16 %.

En ce qui concerne les personnes dépendantes, les États-Unis ont connu une augmentation du nombre de patients traités dans des établissements spécialisés. Il y a eu une augmentation de 20% en 2017 du nombre de jeunes adultes qui reçoivent des traitements (128)

Les derniers chiffres fournis en 2018 par les CDC montrent que pour la première fois depuis l'histoire de la crise des opioïdes, le nombre de décès par overdose diminue (diminution de 5% entre 2017 et 2018).

Toutefois, ces résultats sont controversés. Par exemple, certains critères de mesure des améliorations ne sont pas très clairs. Les associations de patients déclarent que le taux de décès par overdose est un indicateur important, mais que cette donnée ne dit pas tout. Elle ne permet pas de savoir si l'accès au traitement de la toxicomanie a augmenté au cours des deux dernières années ou combien même de personnes sont actuellement en traitement. Ainsi, il n'est pas possible de savoir si le ralentissement des décès signifie que moins de gens font d'overdoses ou que plus de gens sont sauvés dans le cadre des efforts nationaux visant à armer le public de Naloxone, l'antidote contre les surdoses.

D'autres mesures ne peuvent pas être évaluées. Bien que la Maison Blanche tente d'élargir l'accès au traitement médicamenteux, pour soigner la dépendance, elle ne dispose pas de données relatives au nombre de fournisseurs ou d'établissements qui les prescrivent et les délivrent.

L'amélioration de l'accès aux soins s'avère difficilement évaluable.

3. Les États-Unis menacée par une troisième vague d'épidémie

Alors qu'un aspect de l'épidémie s'améliore, un autre s'aggrave.

Comme nous l'avons vu précédemment, depuis 2017, les décès dus aux opioïdes soumis à ordonnance et à l'héroïne diminuent, mais le nombre de cas de fentanyl et autres drogues illicites explosent littéralement, ce qui inquiète les experts de la santé publique.

Ils affirment que la campagne étroitement axée sur les opioïdes passe à côté du défi plus vaste de la toxicomanie et des autres drogues. Les mesures ne s'attaquent pas au problème général de la toxicomanie. La plupart des politiques de la Maison Blanche ciblent les personnes sous l'emprise des opioïdes, tandis que d'autres décès liés à la drogue sont également en hausse.

Mark Drennen, directeur de la *West Virginia Behavioral Healthcare Providers Association* témoigna récemment « *Nous avons arrêté les prescriptions d'opioïdes, mais nous voyons maintenant la méthamphétamine faire un retour* ». (129)

Les experts en santé publique sont optimistes quant aux efforts de l'administration.

Les progrès sont lents mais visibles dans l'élargissement de l'accès à un traitement sûr et abordable pour plus de 2 millions d'Américains souffrant de dépendance aux opioïdes et d'autres substances. Mais, des années et des solutions durables seront nécessaires pour enrayer la crise. (130)

Aujourd'hui, Les États-Unis sont confrontés à un nouveau problème.

D'un côté, les données relatives aux opioïdes d'ordonnances et l'héroïne semblent. En 2018, pour la première fois depuis le début de la crise, les nombres de décès par overdoses liées aux opioïdes prescrits sur ordonnance et à l'héroïne ont diminué. Le nombre d'ordonnances d'opioïdes délivrées a aussi diminué.

D'un autre côté, un phénomène inquiétant prend de plus en plus d'ampleur. Le nombre de décès par overdoses liées aux opioïdes synthétiques a bondi depuis 2013. Le laboratoire Purdue, savait-il, qu'en lançant OxyContin® plus de 25 ans auparavant, il allait provoquer et nourrir une crise de santé publique sans précédent ...?

III- Comment éviter un emballement de la crise des opioïdes en France ?

Même si la dépendance aux opioïdes n'est pas de la même ampleur qu'aux États-Unis, elle est surveillée de très près en France.

En 10 ans, la consommation des antalgiques opioïdes a nettement augmenté. Cette augmentation s'inscrit dans la politique d'amélioration de la prise en charge de la douleur initiée depuis 1998. En parallèle, l'ANSM observe une augmentation du mésusage, des intoxications et des décès liés à l'utilisation des antalgiques opioïdes.

Toutefois, la situation n'est pas comparable avec celle observée aux États-Unis et au Canada.

Cependant la vigilance est de mise, car chaque année, les antalgiques opioïdes sont délivrés en pharmacie à 12 millions de Français. L'enjeu actuel est à terme, d'éviter les mêmes conséquences sanitaires qu'aux États-Unis.

A- Des chiffres en progression

1. Évolution de la consommation des opioïdes (131)

En Février 2019, devant la progression du marché des opioïdes forts en France, l'ANSM a émis une mise en garde contre les risques de dépendance aux opioïdes et a qualifié la situation de préoccupation majeure.

En 2017, l'ANSM a publié un rapport intitulé « État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs images problématiques » pour présenter les chiffres et tendances.

Le graphique suivant illustre l'évolution de la consommation des opioïdes forts en nombre de doses délivrées par jour pour 1000 habitants entre 2006 et 2017. Si la consommation de fentanyl et d'oxycodone augmente, c'est l'Oxycodone qui marque la plus forte augmentation, avec une consommation multipliée par 8. La consommation de morphine a quant à elle légèrement diminué. En 2017, l'oxycodone est le deuxième opioïde fort le plus consommé, très proche derrière la morphine.

ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION
DES PRINCIPAUX OPIOÏDES FORTS
EN FRANCE ENTRE 2006 ET 2017
(source IMS MIDAS et données publiques)

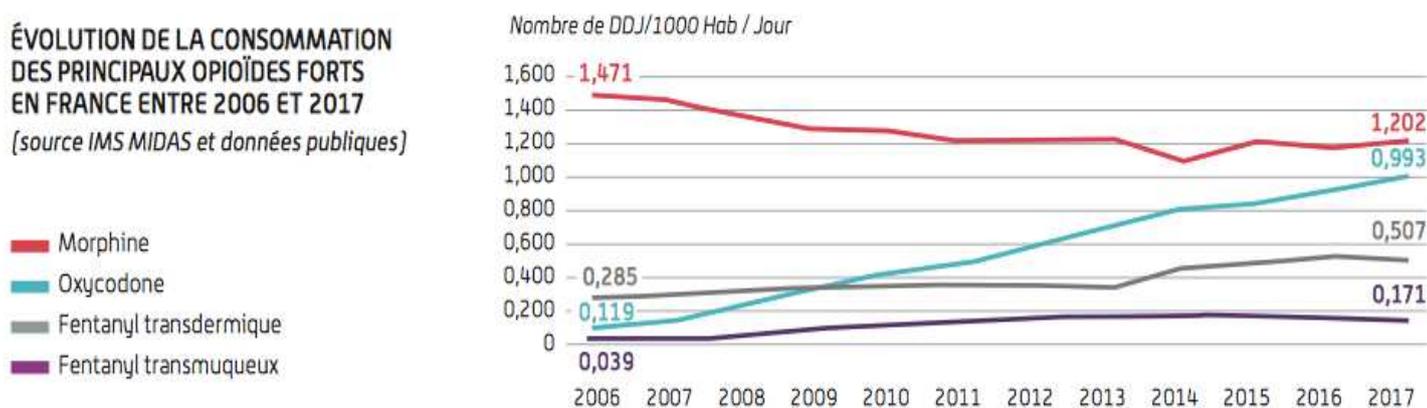


Figure 20 - Évolution de la consommation des principaux opioïdes forts en France entre 2006 et 2017

Autre chiffre inquiétant, le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'antalgiques opioïdes obtenus sur prescription médicale a augmenté de 167 % entre 2006 et 2017.

2. Intoxications

Comme nous le montre le graphique ci-dessous, le taux de notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes a doublé entre 2005 et 2016, passant de 44 notifications pour 10 000 à 87 notifications pour 10 000.

Au total, près de 2800 intoxications aux opioïdes ont été déclarées entre 2005 et 2016.

ÉVOLUTION DES NOTIFICATIONS D'INTOXICATION AUX ANTALGIQUES OPIOÏDES ENTRE 2005 ET 2016 DANS LA BANQUE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

(source IMS MIDAS et données publiques)

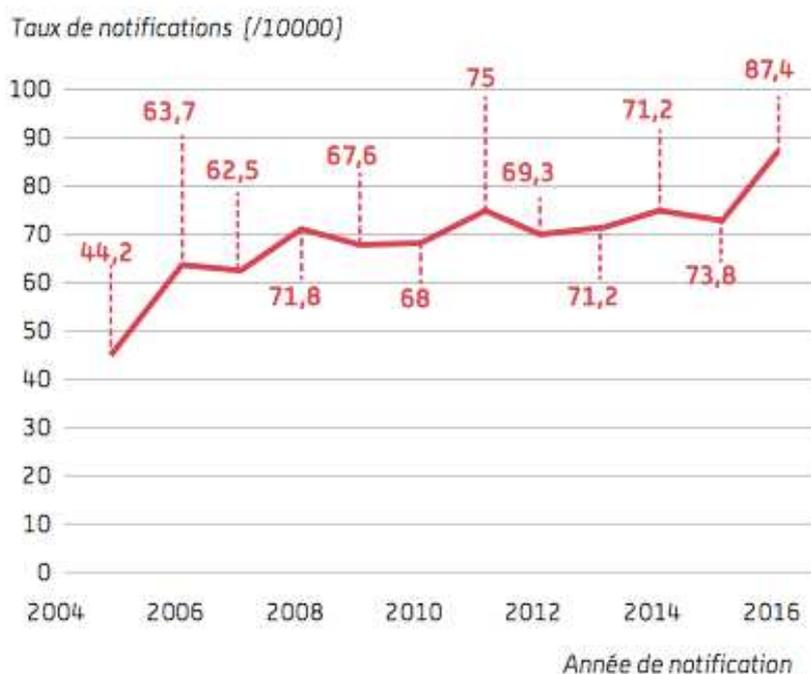


Figure 21 - Évolution des notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016 dans la banque nationale de pharmacovigilance

Parmi les trois substances les plus retrouvées dans les intoxications, on retrouve la Morphine, le Tramadol et l'Oxycodone.

L'Oxycodone est la substance pour laquelle le taux de notification a le plus augmenté, avec une augmentation de 1229% entre 2005 et 2016. En comparaison le taux de notifications pour le Tramadol a augmenté de 139%.

Parmi les intoxications notifiées, 301 d'entre elles ont entraîné un décès du patient. Les deux tiers des décès mettent en cause un antalgique fort (morphine, tramadol, oxycodone,..).

Depuis 4 ans, le premier antalgique impliqué dans les décès est le tramadol (37 décès en 2016) suivi par la morphine (22 décès), la codéine (16 décès) et l'oxycodone (8 décès).

3. Indications et Profil des prescripteurs

L'enquête ASOS a analysé les prescripteurs par antalgiques en 2017. (132)
Pour 81% des prescriptions, le prescripteur est un médecin généraliste.

La prescription d'un opioïde fort est réalisée pour un tiers des ordonnances pour une indication rhumatologique (36%). Les autres indications sont les suivantes : cancérologiques pour 30%, pour des indications autres comme les douleurs post opératoires, amputations, plaies pour 20%, neurologiques pour 11% des ordonnances et enfin 2% dans le cadre de substitution aux opioïdes. .

Le graphique suivant nous indique la part des prescriptions par antalgiques stupéfiants et par indication.

En ce qui concerne l'Oxycodone, elle est majoritairement prescrite pour une indication rhumatologique ou cancérologique, comme la Morphine.

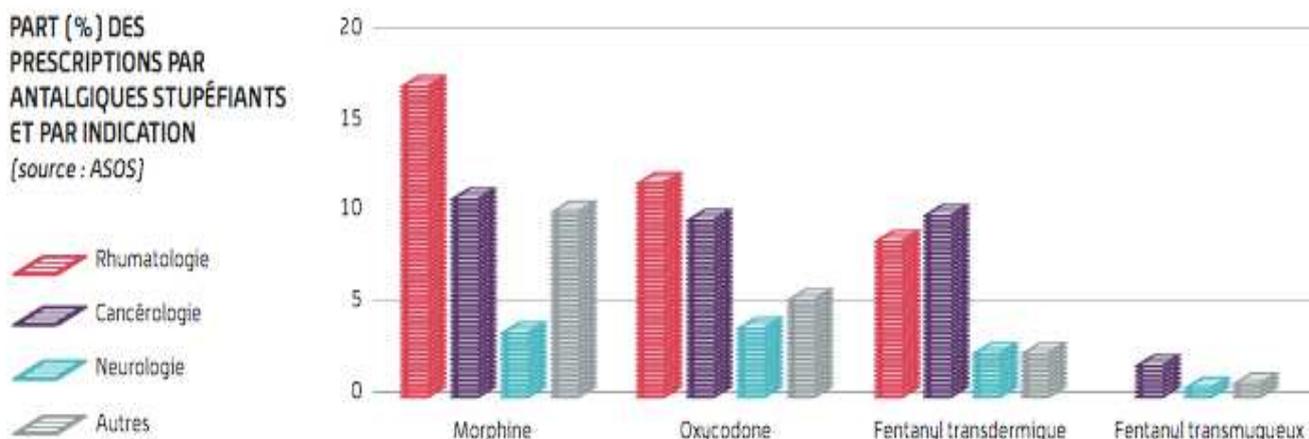


Figure 22 - Part des prescripteurs en pourcentage par antalgiques stupéfiants et par indication

B- Les Mesures préventives pour prévenir une crise française

En France, OxyContin® a reçu l'autorisation de mise sur le marché en décembre 2000, soit quatre ans après sa commercialisation aux États-Unis.

OxyContin® est indiqué uniquement dans le cadre du traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. Depuis sa mise sur le marché, l'oxycodone fait l'objet d'une surveillance particulière.

En Europe, en Asie et en Afrique, ce médicament est commercialisé par le réseau d'entreprise Mundipharma qui appartient à la même famille que Purdue.

En octobre 2014, Mundipharma a déposé un dossier d'extension de l'indication aux douleurs non cancéreuses et non neuropathiques. La HAS a refusé cette extension.

1. Oxycodone, principe actif classé stupéfiant

En France, L'oxycodone a été classé dans les stupéfiants.

Le Vidal définit les stupéfiants comme « des substances psycho-actives utilisées en médecine pour leur action analgésique et pouvant, dans le cadre d'un usage détourné, faire l'objet de pharmacodépendance ou d'abus ». (133)

1. 1 Indications

Selon la HAS, les médicaments contenant de l'oxycodone sont indiqués 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. » (134)

En France, les antalgiques opioïdes forts sont indiqués uniquement dans des douleurs intenses et après échec de traitement avec des antalgiques non opioïdes ou opioïdes faibles.

Pour guider les médecins dans leur prise en charge et prescription, La HAS publie des stratégies thérapeutiques. En ce qui concerne OxyContin®, la HAS indique que le médicament « n'a pas de place dans le traitement de la douleur chronique rhumatologique, compte tenu, d'une part, de son efficacité au mieux modeste, inconstante et non démontrée sur des critères pertinents et, d'autre part, de ses effets indésirables et du risque de dépendance. »

La HAS a émis un avertissement concernant l'utilisation d'OxyContin® dans les douleurs chroniques ni cancéreuses, ni neuropathiques « L'utilisation des opioïdes forts est controversée, essentiellement du fait du peu d'études confirmant leur efficacité mais aussi de l'inquiétude concernant la tolérance et la dépendance ». A la place, la HAS recommande l'utilisation d'antalgiques non opioïdes. (135)

Aux États-Unis, Purdue est parvenu à étendre l'indication d'OxyContin® et à vendre un médicament « à tout faire ». Ces actions ont largement participé à lancer et étendre la crise. La stratégie de vente de Purdue était de dire qu'OxyContin® ne se limite pas au traitement des douleurs intenses mais d'élargir son utilisation aux indications chroniques moins sévères comme les arthrites, blessures sportives, maux de dos, céphalées, ...

Alors qu'aux États-Unis, environ 100 millions d'adultes sont touchés par de telles douleurs chroniques, OxyContin® a accédé à un énorme marché en se plaçant en première ligne dans la stratégie thérapeutique.

Ainsi, en 2002, 85% des ordonnances d'OxyContin® étaient délivrées pour traiter des douleurs non cancéreuses.

1. 2 Support de prescription

En France, un système strict est mis en place pour réguler les prescriptions d'opioïdes. La prescription doit être obligatoirement réalisée sur une ordonnance sécurisée, qui répond à plusieurs spécifications mentionnées dans la figure suivante.

1 Docteur DUPONT François Charles
Médecine générale
RPPS 10025215330
5 rue des Océans 75000 Paris FRANCE
☎ +33 1 44 49 43 49
✉ françois.dupont@gmail.com

2 04 janvier 2015

3 Mademoiselle Durand Léa Sophie
Femme
26/02/1990
1m69 65 kg

4 Spécialité stupéfiant
Une gélule de soixante milligrammes matin et soir pendant 28 jours

5 Dupont

6 0813345

7

1 Informations prescripteur
Noms et prénoms du prescripteur
Qualité, titre ou spécialité le cas échéant
N° d'identification (Adeli ou RPPS)
Adresse professionnelle précisant la mention « France »
Coordonnées téléphoniques précédées de « +33 »
Adresse électronique
Nom de l'établissement ou du service de santé et n° FINESS le cas échéant

2 Date de rédaction de l'ordonnance

3 Informations patient
Nom, prénoms, sexe, date de naissance du malade
Taille et poids si nécessaire

4 Informations prescription
Dénomination du médicament et dénomination commune
En toutes lettres : - Nombre d'unités thérapeutiques de prise
- Nombre de prises
- Dosage
Durée du traitement ou nombre d'unités de conditionnement

5 Signature du prescripteur immédiatement sous la dernière ligne de la prescription

6 Numéro d'identification du lot d'ordonnances sécurisées

7 Nombre de spécialités prescrites

Figure 23 - Exemple de prescription de médicament stupéfiant sur ordonnance sécurisée (136)

1. 3 Modalités de prescription

Le prescripteur doit respecter plusieurs règles. Par exemple, il doit indiquer pour chaque médicament en toute lettre le nombre d'unités par prise, le nombre de prises et le dosage. Il doit aussi prêter attention à la durée maximale de la prescription.

En ce qui concerne l'oxycodone oral, la prescription ne peut excéder 28 jours. L'oxycodone injectable est limitée à 7 jours.

Aux États-Unis comme en France, OxyContin® ne peut pas être délivré sans ordonnance. Aussi, dans les deux pays, le renouvellement est interdit, le patient doit retourner voir son médecin pour obtenir une nouvelle ordonnance.

Toutefois, aux États-Unis, il n'existe pas de modalités particulières de prescription pour les médicaments inscrits à l'annexe II (comme OxyContin®), ce qui facilite les falsifications d'ordonnance et encourage les abus et détournements.

1. 4 Encadrement de la publicité

Si la France a su contrer la crise des opioïdes, c'est en grande partie grâce à un encadrement strict de la publicité.

Depuis le 1er juin 2012, la publicité pour les médicaments auprès des professionnels de santé est soumise à un contrôle *a priori*, c'est à dire avant que la publicité soit diffusée.

Ainsi, les laboratoires doivent demander une autorisation préalable, appelée Visa, auprès de l'ANSM. (137)

L'ANSM vérifie rigoureusement les documents qui lui sont soumis selon une liste de critères.

La publicité doit respecter la stratégie thérapeutique définie par la HAS, elle doit présenter le médicament de façon objective et favoriser le bon usage. Finalement, la publicité ne doit pas être trompeuse ou porter atteinte à la protection de la santé publique.

En ce qui concerne la publicité auprès du grand public, elle est interdite en France pour les médicaments soumis à prescription médicale et remboursés.

Aux États-Unis, la FDA et le Code des régulations fédérales encadrent la publicité des médicaments d'ordonnance auprès des professionnels de santé et à la différence de la France autorisent la publicité Grand Public. (138) La publicité directe au consommateur (« Direct to consumer ») a commencé à être utilisée par les laboratoires pharmaceutiques à partir de 1980. Aujourd'hui c'est un outil commun et populaire aux USA.

Comme en France, la publicité doit être en conformité avec les informations de mise sur le marché approuvées par la FDA, ne doit pas être trompeuse et doit contenir un juste équilibre entre les bénéfices et les risques.

Aux États-Unis, la FDA examine le matériel promotionnel présenté au moment de sa diffusion. On parle d'un contrôle *a posteriori*, comme il était question en France avant 2001.

Ce type de contrôle a un inconvénient majeur. Lorsque la FDA émet un rappel ou une mise en garde contre une publicité, celle-ci a déjà été diffusée et délivrée son message auprès des cibles.

Purdue a profité de la souplesse de la législation américaine pour promouvoir largement OxyContin® que ce soit auprès des professionnels de santé mais aussi auprès du grand public. Le contrôle *a posteriori* effectué par la FDA a permis à Purdue de laisser passer nombre de publicités trompeuses et vantant les mérites d'un médicament « miracle ».

Résultat : grâce à ces campagnes marketing trompeuses et agressives, Purdue a réussi à embrigader un nombre inestimable de médecins et de citoyens américains.

2. Mesures mises en place par l'ANSM pour prévenir une crise évitable

Les actions mises en place par l'ANSM répondent à deux objectifs : favoriser le bon usage et réduire les risques.

En France, la situation liée aux opioïdes n'est pas la même qu'aux États-Unis. Ceci grâce aux réglementations relatives à la prescription, délivrance, prise en charge des traitements par antalgiques opioïdes et l'information auprès des professionnels de santé et du grand public qui diffèrent des États-Unis.

Dans son rapport publié en 2017, intitulé « État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs images problématiques », l'ANSM propose une série de mesures destinées à améliorer le bon usage. (131) Dans cette continuité, en juillet 2019, le ministère des Solidarités et de la santé a publié une « feuille de route pour prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes »

2. 1 Maintenir une surveillance sanitaire

En raison des propriétés pharmacologiques de l'oxycodone et de l'ampleur des problèmes d'abus et d'usage détourné constatés aux États-Unis, ces médicaments font l'objet d'une surveillance particulière par l'ANSM et son réseau d'addictovigilance.

Les acteurs déployés

- Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et addictovigilance
Les CEIP-A, au nombre de 13, sont implantés un peu partout en France. Ils sont chargés de recueillir et d'évaluer les cas de pharmacodépendance, d'abus et d'usages détournés liés à la prise de substances psycho-actives. Ces centres peuvent aussi réaliser des enquêtes et travaux de recherche sur les risques de pharmacodépendance et d'abus. (139)

La France est le seul pays européen à posséder un réseau spécialisé dans l'évaluation du potentiel de dépendance et d'abus des substances psycho-actives, médicamenteuses ou non.

- Observatoire Français des médicaments antalgiques
L'OFMA a été créé en novembre 2017. Ses principales missions sont de participer à la pharmacosurveillance et de promouvoir le bon usage des antalgiques en France.
L'OFMA réalise des études observationnelles, pharmaco-épidémiologiques et cliniques visant à caractériser l'usage, le mésusage et les complications liés aux antalgiques. (140)

Les actions

Des enquêtes annuelles financées par l'ANSM sont réalisées afin de surveiller l'usage des opioïdes en France. Quelques exemples d'enquêtes réalisées par les CEIP-A sont les suivantes :

- ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)
- DTA (Décès Toxiques par Antalgiques)
- OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)
- OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

Dernièrement, l'ANSM a financé l'étude DANTE (une Décennie D'ANTalgiques En France) afin d'avoir une vision globale sur l'utilisation des antalgiques et l'évolution au cours des dix dernières années en France (entre 2006 et 2016).

2. 2 Renforcer la sécurité des médicaments

L'ANSM revoit régulièrement les RCP (résumés des caractéristiques), notice et étiquette et les remet à jour selon les nouvelles données disponibles.

L'ANSM travaille en étroite collaboration avec les laboratoires afin de développer des présentations toujours plus sûres et adaptées des médicaments.

Actuellement, la spécialité Oxycodone sous forme de solution buvable (Oxynorm® 10 mg/ml) est en train d'être revue. L'ANSM souhaiterait que la seringue orale soit modifiée pour que la graduation anciennement en ml passe en mg et permette ainsi une correspondance directe entre la posologie en mg et l'administration du médicament.

2. 3 Informer le Grand Public

Si la publicité pour les médicaments soumis à prescription médicale est interdite en France, les campagnes d'information et de sensibilisation du grand public ont par contre un rôle à jouer. L'ANSM souhaite mieux informer le grand public sur les idées reçues et les craintes autour des antalgiques opioïdes et faire connaître les structures de prise en charges de la douleur ou les centres d'addictologie.

Un exemple de brochure patient sur le bon usage des antalgiques élaborées par OFMA en partenariat avec l'ANSM dans le cadre de la semaine de sécurité des patients du 26 au 30 novembre 2018 est présenté en annexe 4. Cette brochure est destinée à être distribuée par le médecin ou en libre-service dans les salles d'attente.

2. 4 Rendre disponible la Naloxone

En 2015, La Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM a rendu un avis favorable à la mise à disposition de la Naloxone prête à l'emploi, antidote des surdoses aux opioïdes.

L'ANSM a mis en place des formations pour que les utilisateurs d'opioïdes, leur entourage et les professionnels de santé sachent correctement utiliser ce produit.

La Naloxone peut être délivrée en pharmacie sans ordonnance.

Le ministère de la santé a récemment émis le souhait que les services de secours comme les pompiers et police en soient équipés. (141)

2. 5 Renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé

Les professionnels de premier recours interviennent très largement dans la prise en charge de la douleur. La douleur intervient comme motif de consultation dans 43% des consultations en médecine générale.

Il est indispensable de les former sur des thèmes comme : les types de douleurs, les traitements, les risques, les objectifs de prise en charge, l'abus/dépendance/mésusage,...

De plus, il est important d'informer et de sensibiliser les professionnels de santé sur le bon usage de ces antalgiques opioïdes.

Les sociétés françaises publient régulièrement des recommandations afin d'accompagner les professionnels de santé dans leurs prescriptions et prises en charge de patients algiques. Par exemple, la *Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur* a publié ses recommandations sur l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse en

2016 et la *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* a réactualisé la recommandation sur la douleur post-opératoire en 2017.

La HAS publie régulièrement des fiches de Bon usage sur les opioïdes forts.

2. 6 Améliorer le parcours de soins

La douleur et la souffrance doivent s'inscrire dans une prise en charge globale.

Il est nécessaire de différencier la douleur physique et psychologique, et d'encourager une prise en charge non médicamenteuse lorsqu'il est possible (psychothérapie, hypnothérapie, kinésithérapie, soutien psychologique, ...).

Lorsque le médecin initie un traitement aux opioïdes, il doit avoir évalué le risque d'abus, de mésusage et de dépendance et continuer à surveiller ces paramètres durant le traitement.

Au bout de trois mois maximum, le traitement doit être réévalué et arrêté en cas d'inefficacité.

Les signaux enregistrés par l'ANSM montrent qu'une crise des opioïdes française pourrait être en train d'apparaître. Sa prévention doit donc être une priorité de santé publique.

Récemment, Nathalie Richard, directrice adjointe au sein de l'ANSM déclara que « L'exemple tragique de la crise des opioïdes américaine incite la France à accroître sa vigilance et à mettre en place des mesures préventives » (142)

Toutes les actions mises en place par le gouvernement français permettent de garantir l'accessibilité aux antalgiques opioïdes forts aux patients qui en ont besoin, tout en assurant leur sécurité d'utilisation. Car il ne faut pas oublier que les médicaments opioïdes sont des médicaments essentiels pour le traitement de la douleur chez certains patients et pour le traitement de la dépendance aux opiacés.

3. Éviter la crise sans couper l'accès aux médicaments

Le dernier bilan de l'ANSM a mis en évidence une augmentation de la consommation en France des spécialités à base d'oxycodone, en particulier depuis 2008, ce qui correspond à une amélioration de la prise en charge de la douleur.

Cette augmentation d'exposition s'accompagne d'une augmentation de la notification de cas d'abus et de dépendance principalement dans le cadre d'un traitement de la douleur.

Cependant, le nombre de cas rapportés de nomadisme médical ou d'injection reste faible. (143)

Aujourd'hui en France, grâce à une politique d'encadrement des conditions de prescription et de délivrance, l'usage détourné d'oxycodone est limité sans toutefois que l'accès au traitement soit réduit. L'ampleur de la crise est encore loin de celle de la crise nord-américaine.

Le challenge est de trouver un juste équilibre entre le traitement, nécessaire pour soulager la douleur, et éviter que les opioïdes deviennent pourvoyeurs d'overdoses.

Selon Nicolas Authier, directeur de l'OFMA, la France n'arrivera pas à une situation similaire aux USA. La situation américaine a permis de sonner l'alarme en France et rapidement des mesures ont été prises. Selon lui, le taux élevé de prescription de Fentanyl, Oxycodone et autres durant les quinze dernières années s'explique par leur image de nouveaux médicaments.

Aux USA, les techniques marketing ont été très agressives « *certaines firmes n'hésitaient pas à donner des bons d'achat aux patients démunis, sur le modèle du trafic de drogues, où la première dose est gratuite. Ce serait impossible en France, où la publicité sur les médicaments est mieux maîtrisée.* » (144)

Conclusion

Un médicament est défini comme «*toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines*». La phrase «*OxyContin® est un médicament* » est alors un oxymore.

L'épidémie d'opioïdes doit être comprise comme étant bien plus importante qu'une épidémie de mortalité. En réalité, il s'agit également d'une épidémie de dépendance, d'addiction et d'autres événements indésirables graves qui touchent des millions de personnes aux États-Unis.

Cette crise s'explique par la hausse des demandes de prise en charge de la douleur mais aussi par une stratégie commerciale d'augmentation de l'offre dans le contexte spécifique américain. Ce succès commercial a été en partie le résultat d'une campagne de marketing sans précédent mise en place dès 1995 par Purdue pour le lancement d'Oxycontin®.

Le laboratoire a fait la promotion d'avantages uniques douteux, a poussé les médecins à prescrire le produit pour des douleurs chroniques courantes comme les céphalées et maux de dos, pour lesquelles aucune donnée n'avait prouvé l'efficacité. Finalement, Purdue a largement minimisé les dangers réels liés à l'utilisation d'OxyContin® comme l'abus, le détournement, la dépendance, l'overdose et le décès.

Purdue, par son discours plein de promesses d'un médicament « miracle, à tout faire », a libéralisé l'accès et l'utilisation des antalgiques opioïdes.

Depuis l'introduction du médicament en 1996, les décès liés aux opioïdes ont augmenté de façon spectaculaire. De 1990 à 2017, plus de 210 000 personnes sont mortes aux États-Unis en raison de surdoses d'opioïdes obtenus par ordonnances uniquement.

En 2017, la FDA a dressé une des amendes les plus lourdes imposées à l'encontre d'une firme pharmaceutique pour information et qualification mensongère de son produit OxyContin®, avec trois dirigeants déclarés criminellement coupables. Bien que la compagnie ait modifié la notice en avertissant contre l'abus de ses produits, Purdue continue de commercialiser, de vendre des opioïdes et d'être impliquée dans les procès liés à la crise des opioïdes.

Si le laboratoire Purdue semble largement responsable dans cette crise des opioïdes, les autorités sanitaires américaines ont également une part de responsabilité... N'est-il pas étrange que le médecin responsable du comité de FDA ayant autorisé l'OxyContin®, occupe un poste de direction chez Purdue deux ans plus tard ?

Les organismes chargés de surveiller la pratique des soins de santé jouent un rôle crucial dans la mise en œuvre de solutions efficaces pour mettre fin à cette crise de santé publique. Depuis la déclaration de l'état d'urgence sanitaire aux USA le 26 octobre 2017 et pour la première fois, une diminution de décès par overdoses liées aux opioïdes a été observée en 2018.

Alors qu'un aspect du problème s'améliore, un nouveau danger vient terroriser les USA : les opioïdes synthétiques. Aujourd'hui, la principale cause de décès aux États-Unis n'est plus les opioïdes d'ordonnances mais les Fentanyl non pharmaceutiques. Bon marché, facilement disponibles, les opioïdes synthétiques sont un réel danger.

En France, il n'y a pas actuellement de signal important autour d'un marché des antalgiques illicites ou de l'héroïne. Toutefois, la France reste extrêmement vigilante face aux opioïdes synthétiques car l'apparition d'un marché noir de Fentanyl non pharmaceutiques pourrait gravement menacer le pays.

Bibliographie

- (1) Sarah DeWeerd. (2019, septembre 11). Tracing the US opioid crisis to its roots. Consulté le 20 mai 2020, à l'adresse <https://www.nature.com/articles/d41586-019-02686-2>
- (2) STATCAST - Week of September 9, 2019. Consulté le 20 mai 2020, à l'adresse <https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/podcasts/20190911/20190911.htm>
- (3) Centre de toxicomanie et de santé mentale. Les opioïdes sur ordonnance. 2012. Consulté le 20 mai 2020, à l'adresse <https://www.camh.ca/-/media/files/guides-and-publications-french/dyk-rx-opioids-fr.pdf>
- (4) Gomez Gerard. Opium, opiacés, opioïdes. Consulté le 7 juin 2020, à l'adresse <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille4/OPIUM.htm>
- (5) M. Welfringer. (2018, 23 novembre). La Thériaque: analyse d'un contrepoison de l'Antiquité et héritage dans la pharmacie d'officine d'aujourd'hui. Consulté le 7 juin 2020, à l'adresse <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932097/document>
- (6) Encyclopédie universelle MORPHINE. Consulté le 7 juin 2020, à l'adresse <https://www.universalis.fr/encyclopedie/morphine/>
- (7) B. Chamontin. N. Cantagrel. Traitement des douleurs par excès de nociception : les antalgiques non opioïdes et les antalgiques opioïdergiques. Consulté le 7 juin 2020, à l'adresse http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre_04.pdf
- (8) Comité de lutte contre la douleur. Hôpitaux de Toulouse. Les Morphiniques (2015). Consulté le 10 juin 2020, à l'adresse [https://reanesth.chu-bordeaux.fr/Formation-initiale/Diplôme-d-Etude-Spécialisé-en-Anesthésie-Réanimation-\(DESAR\)/Les-cours-DESAR/Douleur-ALR/Douleurs-Anesthésie-locorégionale/Les-morphiniques-\(Dr-Olivier\).pdf](https://reanesth.chu-bordeaux.fr/Formation-initiale/Diplôme-d-Etude-Spécialisé-en-Anesthésie-Réanimation-(DESAR)/Les-cours-DESAR/Douleur-ALR/Douleurs-Anesthésie-locorégionale/Les-morphiniques-(Dr-Olivier).pdf)
- (9) Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues [The endogenous opioid system and drug addiction]. *Ann Pharm Fr.* 2010;68(1):3-11. doi:10.1016/j.pharma.2009.12.001
- (10) Nguyen A. (2018, 8 novembre). Pharmacologie des opioïdes. Consulté le 10 juin 2020, à l'adresse <https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/2018/11/9.Opioides.pdf>
- (11) Sallerin. Les Antalgiques, Pharmacologie. Consulté le 10 juin 2020, à l'adresse http://www.medecine.ups-tlse.fr/du_diu/fichiers/sallerin/antalgiques.pdf
- (12) National Institute on Drug Abuse. (2020, juillet 13). Drug Misuse and Addiction. Consulté le 8 août 2020, à l'adresse <https://www.drugabuse.gov/publications/drugs-brains-behavior-science-addiction/drug-misuse-addiction>
- (13) MILD&CA. (2015, 10 août). Qu'est-ce qu'une addiction ? Consulté le 8 juin 2020, à l'adresse <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>
- (14) Maldonado R. (2010). Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues [The endogenous opioid system and drug addiction]. *Annales pharmaceutiques françaises*, 68(1), 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2009.12.001>
- (15) World Health Organization. (2014, décembre 15). Informations sur l'overdose d'opioïdes. Consulté le 8 juin 2020, à l'adresse https://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/fr/
- (16) Gordon, E. (2017, 11 août). « L'addiction et la dépendance sont deux choses différentes ». Consulté le 8 juin 2020, à l'adresse <https://www.planetesante.ch/Magazine/Addictions/Drogues/L-addiction-et-la-dependance-sont-deux-choses-differentes>
- (17) Denis, R. Senon, L. B, Kouchner. (1999). Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances. Consulté le 15 juillet 2020, à l'adresse <https://storage.googleapis.com/cantookhub-media-eden/72/e2afb54225cf3d9ff8fc4d11d40bb63ffce49e.pdf>
- (18) Comprendre l'addiction aux opiacés. Consulté le 20 juillet 2020, à l'adresse <https://www.addictaide.fr/opiaces/comprendre-laddiction-aux-opiaces/>

- (19) Mécanismes moléculaires de la dépendance. Consulté le 20 juin 2020, à l'adresse <https://masterbs.edu.umontpellier.fr/files/2019/12/MECANISMES-MOLECULAIRE-DE-LA-DEPENDANCE-2019-Mode-de-compatibilité.pdf>
- (20) Marie, N. (2019, 8 juillet). Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés et aux cannabinoïdes. Consulté le 20 juin 2020, à l'adresse https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0910-Reanimation-Vol18-N7-p626_632.pdf
- (21) World Health Organization. (2013, novembre 19). OMS | Syndrome de sevrage. Consulté le 20 juin 2020, à l'adresse https://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/
- (22) U.S. Government Printing Office, « To Do No Harm: Strategies for Preventing Prescription Drug Abuse », 2004, p293
- (23) Mégarbane, B. (2016, 30 mai). Overdose aux opioïdes : présentation clinique et place de la naloxone. Consulté le 20 juin 2020, à l'adresse <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2017/06/P.843-856.pdf>
- (24) Webster LR. Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. *Anesth Analg.* 2017;125(5):1741-1748. doi:10.1213/ANE.0000000000002496
- (25) Sneader Walter. Drug Discovery, a History. Consulté le 20 juin 2020, à l'adresse <http://210.37.79.13/jingpin/yl/jxzy/ckwx/drug%20discovery1.pdf>
- (26) FDA-Approved Drugs - Percocet Consulté le 20 juin 2020, à l'adresse <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=085106>
- (27) Drugs.com. (2019, septembre 26). Percodan. Consulté le 20 juin 2020, à l'adresse <https://www.drugs.com/percodan.html>
- (28) RADDEN KEEFE P., « *Addiction sur ordonnance* », C&f Eds, Février 2019 p7
- (29) Gale AH. Drug Company Compensated Physicians Role in Causing America's Deadly Opioid Epidemic: When Will We Learn?. *Mo Med.* 2016;113(4):244–246.
- (30) Rosenthal, E. (1993, mars 28). Patients in Pain Find Relief, Not Addiction, in Narcotics. Consulté le 27 juin 2020, à l'adresse <https://www.nytimes.com/1993/03/28/us/patients-in-pain-find-relief-not-addiction-in-narcotics.html>
- (31) U.S. Government Printing Office, « *To Do No Harm: Strategies for Preventing Prescription Drug Abuse* », 2004, p293
- (32) CATAN Thomas, Perez Evan. A Pain-Drug Champion Has Second Thoughts. *The Wall Street Journal.* Décembre 2012
- (33) Scher C, Meador L, Van Cleave JH, Reid MC. Moving Beyond Pain as the Fifth Vital Sign and Patient Satisfaction Scores to Improve Pain Care in the 21st Century. *Pain Manag Nurs.* 2018;19(2):125–129. doi:10.1016/j.pmn.2017.10.010
- (34) Perry, S. (2012, décembre 18). Doctor who encouraged wider use of opioid painkillers is having second thoughts. Consulté le 21 juillet 2020, à l'adresse [https://www.minnpost.com/second-opinion/2012/12/doctor-who-encouraged-wider-use-opioid-painkillers-having-second-thoughts/\(17\)](https://www.minnpost.com/second-opinion/2012/12/doctor-who-encouraged-wider-use-opioid-painkillers-having-second-thoughts/(17))
- (35) Tompkins DA, Hobelmann JG, Compton P. Providing chronic pain management in the "Fifth Vital Sign" Era: Historical and treatment perspectives on a modern-day medical dilemma. *Drug Alcohol Depend.* 2017;173 Suppl 1(Suppl 1):S11–S21. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.12.002
- (36) Guzman, T. (1994). Purdue Docs 1 87 94. Consulté le 21 avril 2020, à l'adresse <https://www.documentcloud.org/documents/6562734-01-Purdue-Docs-1-87-94.html>
- (37) QUINONES S. « *Dreamland: The True Tale of America's Opiate Epidemic* » ; , Juin 2016, p138
- (38) US GENERAL ACCOUNTING OFFICE; « *PRESCRIPTION DRUGS: OxyContin® Abuse and Diversion and Efforts to Address the Problem* »; Dec 2003; p18
Consulté le 21 juillet 2020, à l'adresse <https://www.gao.gov/new.items/d04110.pdf>.

- (39) Guzman, T. (1995, avril 4). Purdue Docs 2 95 - OxyContin® Launch Team. Consulté le 22 juillet 2020, à l'adresse <https://www.documentcloud.org/documents/6562736-02-Purdue-Docs-2-95.html>
- (40) US GENERAL ACCOUNTING OFFICE; « *PRESCRIPTION DRUGS: OxyContin® Abuse and Diversion and Efforts to Address the Problem* »; Dec 2003; p20
Consulté le 22 juillet 2020, à l'adresse <https://www.gao.gov/new.items/d04110.pdf>.
- (41) Van Zee A. The promotion and marketing of OxyContin®: commercial triumph, public health tragedy. *Am J Public Health*. 2009;99(2): p.222. doi:10.2105/AJPH.2007.131714
- (42) AFP. (2019, octobre 17). L'OxyContin® de Purdue, l'antidouleur par lequel la crise est arrivée. Consulté le 22 juillet 2020, à l'adresse https://www.sciencesetavenir.fr/sante/l-oxycotin-de-purdue-l-antidouleur-par-lequel-la-crise-est-arrivee_138324
- (43) OxyContin®: Whale Watching. (2018, octobre 24). Consulté le 22 juillet 2020, à l'adresse <https://ethicsunwrapped.utexas.edu/video/whale-watching>
- (44) Sullivan, D. W. O. (2014, janvier 16). Four West Virginia Cities Sue The Joint Commission. Consulté le 22 juillet 2020, à l'adresse <https://epmonthly.com/article/four-west-virginia-cities-sue-joint-commission/>
- (45) Kessler, S. (2018, mars 12). For doctors, more opioid prescriptions bring more money. Consulté le 22 juillet 2020, à l'adresse <https://edition.cnn.com/2018/03/11/health/prescription-opioid-payments-prise/index.html>
- (46) Malbran, P. (2007, Mai 31). What's a Pill Mill?. CBS News. Consulté le 22 juillet 2020, à l'adresse <https://www.cbsnews.com/news/whats-a-pill-mill/>
- (47) Spencer, T. (2019, juillet 20). Florida « pill mills » were « gas on the fire » of opioid crisis. Consulté le 22 juillet 2020, à l'adresse <https://apnews.com/0ced46b203864d8fa6b8fda6bd97b60e>
- (48) Mettler, K. (2018, février 21). OxyContin® and our opioid crisis : How the misleading marketing got America addicted ? . The Washington Post. Consulté le 22 juillet 2020, à l'adresse <https://www.washingtonpost.com/graphics/2018/national/amp-stories/oxycotin-how-misleading-marketing-got-america-addicted/>
- (49) Radden Keefe P., (2017, Oct 23). The Family that built an Empire of Pain. The New Yorker. Consulté le 22 juillet 2020, à l'adresse <https://www.newyorker.com/magazine/2017/10/30/the-family-that-built-an-empire-of-pain>
- (50) US GENERAL ACCOUNTING OFFICE; « *PRESCRIPTION DRUGS: OxyContin® Abuse and Diversion and Efforts to Address the Problem* »; Dec 2003; p23
Consulté le 23 juillet 2020, à l'adresse <https://www.gao.gov/new.items/d04110.pdf>.
- (51) Egilman D., Collins G. Falender J. (2020, 9 Janvier). The Rise of the Opioids : How Purdue invented new markets for OxyContin®. ProMarket.
Consulté le 23 juillet 2020, à l'adresse <https://promarket.org/the-rise-of-the-opioids-how-purdue-invented-new-markets-for-oxycotin/>
- (52) Obradovic I., « La crise des opioïdes aux États-Unis. D'un abus de prescriptions à une épidémie aiguë », Potomac Papers, n° 35, p11-12, Ifri, décembre 2018.
- (53) Nicholas B. King, Veronique Fraser, Constantina Boikos, Robin Richardson, Sam Harper, "Determinants of Increased Opioid-Related Mortality in the United States and Canada, 1990–2013: A Systematic Review", *American Journal of Public Health* 104, no. 8 (August 1, 2014)
Consulté le 23 avril 2020, à l'adresse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24922138>
- (54) US GENERAL ACCOUNTING OFFICE; « *PRESCRIPTION DRUGS: OxyContin® Abuse and Diversion and Efforts to Address the Problem* »; Dec 2003; p19/20
Consulté le 21 avril 2020, à l'adresse <https://www.gao.gov/new.items/d04110.pdf>.
- (55) Nast, C. (2017, 27 octobre). How OxyContin Was Sold to the Masses. Consulté le 21 juin 2020, à l'adresse <https://www.newyorker.com/podcast/the-new-yorker-radio-hour/how-oxycotin-was-sold-to-the-masses>

- (56) Steven Valentino (2019, 29 mars). How OxyContin was sold to the masses. *The New Yorker Radio Hour*. Consulté le 21 juin 2020, à l'adresse <https://www.wnycstudios.org/podcasts/tnyradiohour/segments/how-oxycontin-was-sold-masses-seg>
- (57) Eur J., Genetics and variability in opioid response. 2005 Apr;9(2):101-4
- (58) FDA, MS CONTIN Highlights of prescribing information, 1941, Consulté le 24 avril 2020, à l'adresse https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/019516s0421bl.pdf
- (59) FDA, OxyContin® Package insert, Consulté le 24 avril 2020, à l'adresse https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020553s0591bl.pdf
- (60) Ryan H. Girion L, Glover S. « You want a description of hell? » OxyContin®'s 12-hour problem . (2016, mai 5). Consulté le 24 avril 2020, l'adresse <https://www.latimes.com/projects/oxycontin-part1/>
- (61) Young K. (2016, 9 mai). OxyContin Fails to Deliver 12 Hours of Pain Relief in Many. *NEJM*. Consulté le 21 avril 2020, à l'adresse <https://www.jwatch.org/fw111543/2016/05/09/oxycontin-fails-deliver-12-hours-pain-relief-many>
- (62) US GENERAL ACCOUNTING OFFICE; « *PRESCRIPTION DRUGS: OxyContin® Abuse and Diversion and Efforts to Address the Problem* »; Dec 2003; p35
Consulté le 21 avril 2020, à l'adresse <https://www.gao.gov/new.items/d04110.pdf>.
- (63) Esch, C. (2019, août 28). How one sentence helped set off the opioid crisis. Consulté le 25 avril 2020, à l'adresse <https://www.marketplace.org/2017/12/13/opioid/>
- (64) Collins, F., Julie, D., & Egiman, G. (2020, janvier 6). Purdue Circumvented the Regulator to Promote OxyContin®, Hiding Its Real Risk of Addiction -. Consulté le 25 avril 2020, à l'adresse <https://promarket.org/purdue-circumvented-the-regulator-to-promote-oxycontin-hiding-its-real-risk-of-addiction/>
- (65) NIDA. (2018, January 17). Prescription Opioids and Heroin. Consulté le 25 avril 2020, à l'adresse <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/prescription-opioids-heroin/increased-drug-availability-associated-increased-use-overdose>
- (66) Guzman, T. Study report - Purdue Docs . Consulté le 22 avril 2020, à l'adresse <https://www.documentcloud.org/documents/6562785-21-Purdue-Docs-1-20-to-29.html>
- (67) Jose L. Medine M. Seymour Diamond M. Drug Dependency in Patients with Chronic Headaches. *The Journal of Head and face Pain*. March 1977. Consulté le 22 juillet 2020, à l'adresse <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.1977.hed1701012.x>
- (68) Perry S. Heidrich G. Management of pain during debridement: a survey of U.S. burn units. 1982. Consulté le 22 juillet 2020, à l'adresse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6126853>
- (69) Zhang, S. (2017, juin 2). The 1980 NEJM Letter That Fueled the Opioid Crisis. Consulté le 22 juillet 2020, à l'adresse <https://www.theatlantic.com/health/archive/2017/06/nejm-letter-opioids/528840/>
- (70) Milwaukee J. (2012, septembre 9). OxyContin® patients, then and now. Consulté le 27 juillet 2020, à l'adresse [https://www.youtube.com/watch?v=pkeQifzvSNE\(54\)](https://www.youtube.com/watch?v=pkeQifzvSNE(54)) <https://www.youtube.com/watch?v=pkeQifzvSNE>
- (71) Kolodny A.(2012, septembre 9). OxyContin® Poster Children 15 Years Later. Consulté le 23 juillet 2020, à l'adresse [https://www.youtube.com/watch?v=hwtSvHb_PRk\(55\)](https://www.youtube.com/watch?v=hwtSvHb_PRk(55)) https://www.youtube.com/watch?v=hwtSvHb_PRk
- (72) US GENERAL ACCOUNTING OFFICE; « *PRESCRIPTION DRUGS: OxyContin® Abuse and Diversion and Efforts to Address the Problem* »; Dec 2003; p27
Consulté le 27 juillet 2020, à l'adresse <https://www.gao.gov/new.items/d04110.pdf>.
- (73) Brown Digital Repository « Partners Against Pain Information on OxyContin®". Brown University Library. Consulté le 27 juillet 2020, à l'adresse <https://repository.library.brown.edu/studio/item/bdr:841749/>
- (74) EGILMAN D. COLLINS G. FALENDER J.; SHEMBO N. KEEGAN C. (2000, Aout) The marketing of OxyContin®: A cautionary tale. *Indian Journal of Medical Ethics*, p. 183-193. Consulté le 27 juillet 2020, à l'adresse <https://ijme.in/articles/the-marketing-of-oxycontin-a-cautionary-tale>

- (75) World Health Organization. (2012, juin 16). Cancer pain relief : with a guide to opioid availability. Consulté le 27 juillet 2020, à l'adresse <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37896>
- (76) Brown Digital Repository. « Counseling your Patients and their families regarding the use of Opioids to relieve pain ». Brown University Library. Consulté le 27 juillet 2020, à l'adresse <https://repository.library.brown.edu/studio/item/bdr:841753/>
- (77) McColleston, D. (2018, juin 13). Purdue And The OxyContin® Files. p22. Consulté le 23 juillet 2020, à l'adresse <https://khn.org/news/purdue-and-the-oxycontin-files/>
- (78) McGreal C.(2018, novembre). American Overdose: The Opioid Tragedy in Three Acts.
- (79) US GENERAL ACCOUNTING OFFICE; « *PRESCRIPTION DRUGS: OxyContin® Abuse and Diversion and Efforts to Address the Problem* »; Dec 2003; p21,22
Consulté le 21 juillet 2020, à l'adresse <https://www.gao.gov/new.items/d04110.pdf>.
- (80) FDA. (2019, décembre 20). Opioid Timeline: Timeline of Selected FDA Activities and Significant Events Addressing Opioid Misuse and Abuse. Consulté le 28 juillet 2020, à l'adresse <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/timeline-selected-fda-activities-and-significant-events-addressing-opioid-misuse-and-abuse>
- (81) AFP . (2019, octobre 21). L'OxyContin® de Purdue, l'antidouleur par lequel la crise est arrivée. Consulté le 28 juillet 2020, à l'adresse <https://www.nouvelobs.com/sante/20191018.AFP6856/l-OxyContin-de-purdue-l-antidouleur-par-lequel-la-crise-est-arrivee.html>
- (82) GENERAL ACCOUNTING OFFICE; « *PRESCRIPTION DRUGS: OxyContin® Abuse and Diversion and Efforts to Address the Problem* »; Dec 2003; p34,35
Consulté le 21 juillet 2020, à l'adresse <https://www.gao.gov/new.items/d04110.pdf>.
- (83) DrugWatch. (2020, avril 13). Sarah Salem-Robinson speaks with Drugwatch about FDA black box warnings. Consulté le 28 juillet 2020, à l'adresse <https://www.drugwatch.com/fda/black-box-warnings/ US>
- (84) Dyer, O. (2019, février 28). US opioid epidemic: FDA demands studies of whether opioids do control chronic pain. p 186. Consulté le 28 juillet 2020, à l'adresse <https://www.bmj.com/content/364/bmj.1959.full>
- (85) Egilman DS, Collins GB, Falender J, Shembo N, Keegan C, Tohan S. The marketing of OxyContin®: A cautionary tale. *Indian J Med Ethics*. 2019 Jul-Sep; NS:183-93. DOI: 10.20529/IJME.2019.043 Consulté le 28 juillet 2020, à l'adresse https://ijme.in/wp-content/uploads/2019/08/The-marketing-of-OxyContin-A-cautionary-tale_IJME-July-Sept-2019-1.pdf
- (86) Abram T. Public Health Service (2003, Janvier). Warning Letter. Consulté le 29 juillet 2020, à l'adresse <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112065652/http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/WarningLettersandNoticeofViolationLetterstoPharmaceuticalCompanies/UCM168946.pdf>
- (87) The Journal Of the American Medical Association Ad. (2002, Novembre). Vol 288, No 17. Brown University Library. Consulté le 29 juillet 2020, à l'adresse <https://repository.library.brown.edu/storage/bdr:927749/PDF/>
- (88) The Journal Of the American Medical Association Ad. (2002, Octobre). Vol 288, No 17. Brown University Library. Consulté le 29 juillet 2020, à l'adresse <https://repository.library.brown.edu/studio/item/bdr:927751/>
- (89) Professor T. OxyContin®: The Politics, Science, and Sensationalization of an Abusable Pharmaceutical. Consulté le 30 juillet 2020, à l'adresse <https://www.opioids.com/oxycodone/oxycontin.htm>
- (90) RADDEN KEEFE P., « *Addiction sur ordonnance* », C&f Eds, Février 2019 p31
- (91) Keefe, P. R. (2019, novembre 19). The Family That Built an Empire of Pain. Consulté le 26 juillet 2020, à l'adresse <https://www.newyorker.com/magazine/2017/10/30/the-family-that-built-an-empire-of-pain>
- (92) Joseph, A. (2017, octobre 10). A veteran New York litigator is taking on opioid makers. Consulté le 1 aout 2020, à l'adresse <https://www.statnews.com/2017/10/10/opioid-lawsuits-paul-hanly/>
- (93) Olinga, L. (2019, octobre 24). How Purdue's Aggressive Sales Of A Painkiller Blew Up In Its Face. Consulté le 10 juillet 2020, à l'adresse <https://www.ibtimes.com/how-purdues-aggressive-sales-painkiller-blew-its-face-2853369>

- (94) Walters, J. (2019, juin 4). Purdue Pharma: OxyContin® maker faces lawsuits from nearly every US state. Consulté le 26 juillet 2020, à l'adresse <https://www.theguardian.com/us-news/2019/jun/03/purdue-opioids-lawsuit-oxycontin-california-maine-hawaii>
- (95) FDA approves a more tamper-resistant formulation of OxyContin®. Consulté le 6 août 2020, à l'adresse <https://www.formularywatch.com/view/fda-approves-more-tamper-resistant-formulation-OxyContin®?url=fda-approves-more-tamper-resistant-formulation-OxyContin®>
- (96) US department of Justice. (2007, Mai) Statement of US Attorney John Brownlee on the guilty plea of the Purdue company and its executives for illegally misbranding OxyContin®. Consulté le 6 août 2020 à l'adresse : <https://www.formularywatch.com/modern-medicine-news/fda-approves-more-tamper-resistant-formulation-oxycontin>
- (97) Najib S. (2017) Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie « OxyContin®, désastre sanitaire au regard de l'épidémie opioïdes aux Etats Unis », consulté le 6 août à l'adresse <http://bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/restAPI/preview/default/18b55f7c-ee9d-473d-9d60-d4d4deba12ee8/default/>
- (98) Ukman, J. (2019, 22 juillet). Revamped OxyContin® was supposed to reduce abuse, but has it ? Consulté le 7 août 2020, à l'adresse <https://www.statnews.com/2019/07/22/revamped-oxycontin-was-supposed-to-reduce-abuse-but-has-it/>
- (99) Cicero T, Ellis M, Suratt H. (2012, Juillet). Effect of Abuse-Deterrent Formulation of OxyContin®. *The New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMc1204141. Consulté le 10 août à l'adresse <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1204141>
- (100) Evans W, Lieber E, Power P. (2018, avril) How the reformulation of OxyContin® ignited the heroin epidemic. Consulté le 10 août à l'adresse suivante <https://www.nber.org/papers/w24475.pdf>
- (101) Unick G, Rosenblum D, Mars S, Ciccarone D. The relationship between US heroin market dynamics and heroin-related overdose, 1992-2008. *Addiction*. 2014;109(11):1889-1898. doi:10.1111/add.12664
- (102) CDC Injury Center . Data Overview | Drug Overdose. Consulté le 12 août 2020, à l'adresse <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/index.html>
- (103) National Institute on Drug Abuse. (2020, juin). Opioid Overdose Crisis. Consulté le 20 août 2020, à l'adresse <https://www.drugabuse.gov/drug-topics/opioids/opioid-overdose-crisis>
- (104) Ciccarone D. The triple wave epidemic: Supply and demand drivers of the US opioid overdose crisis. *Int J Drug Policy*. 2019;71:183-188. doi:10.1016/j.drugpo.2019.01.010
- (105) Persad, S. (2019, 27 novembre). An Inside Look at the Opioid Epidemic : Three Waves Analysis. Consulté le 6 août 2020, à l'adresse <https://atsirehab.com/2019/11/an-inside-look-at-the-opioid-epidemic-3-waves-analysis/>
- (106) CDC Injury Center. Prescribing Practices | Drug Overdose. Consulté le 16 août 2020, à l'adresse <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/prescribing/prescribing-practices.html>
- (107) CDC Injury Center. 2018 Annual Surveillance Report of Drug Related Risks and Outcomes. Consulté le 16 août 2020, à l'adresse <https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/pubs/2018-cdc-drug-surveillance-report.pdf>
- (108) Wilson N, Kariisa M, Seth P, Smith H IV, Davis NL. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2017-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020. Consulté le 16 août 2020, à l'adresse https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6911a4.htm?s_cid=mm6911a4_w#suggestedcitation
- (109) The Council of Economic Advisers. (2017, Novembre). The Underestimated Cost of the Opioid Crisis. Consulté le 13 août 2020, à l'adresse <https://www.whitehouse.gov/sites/whitehouse.gov/files/images/The%20Underestimated%20Cost%20of%20the%20Opioid%20Crisis.pdf>
- (110) Florence CS, Zhou C, Luo F, Xu L. The Economic Burden of Prescription Opioid Overdose, Abuse, and Dependence in the United States, 2013. *Med Care*. 2016;54(10):901-906. doi:10.1097
- (111) CDC. Opioids in the Workplace : Data. Consulté le 13 août 2020, à l'adresse <https://www.cdc.gov/niosh/topics/opioids/data.html>

- (112) Samet J, Botticelli M, Bharel M. Methadone in Primary Care — One Small Step for Congress, One Giant Leap for Addiction Treatment, 2018. *The New England Journal of Medicine*, DOI: 10.1056
- (113) Early intervention, treatment, and management of substance use disorders. Consulté le 13 aout 2020, à l'adresse <https://addiction.surgeongeneral.gov/sites/default/files/chapter-4-treatment.pdf>
- (114) Merrill, J.O., Jackson, T.R., Schulman, B.A. *et al.* Methadone medical maintenance in primary care. *J GEN INTERN MED* **20**, 344–349 (2005). <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.04028.x>
- (115) SAMHSA. (s. d.). Apply for a Practitioner Waiver. Consulté le 15 aout 2020, à l'adresse <https://www.samhsa.gov/medication-assisted-treatment/training-materials-resources/apply-for-practitioner-waiver>
- (116) SAMHSA. Introduction to Injectable Naltrexone. Consulté le 15 aout 2020, à l'adresse https://www.integration.samhsa.gov/Intro_To_Injectable_Naltrexone.pdf
- (117) Skerrett, P. (2018, 5 juillet). Hey, doctors : Why aren't you stepping up to treat people with opioid addiction ? Consulté le 15 aout 2020, à l'adresse <https://www.statnews.com/2018/07/05/doctors-stepping-up-opioid-addiction-treatment/>
- (118) Nosyk B, Anglin MD, Brissette S, et al. A call for evidence-based medical treatment of opioid dependence in the United States and Canada. *Health Aff (Millwood)*. 2013;32(8):1462-1469. doi:10.1377/hlthaff.2012.0846
- (119) Juergens, J. (2020, 18 juin). Paying for Rehab with Medicaid and Medicare. Consulté le 19 aout 2020, à l'adresse <https://www.addictioncenter.com/rehab-questions/medicaid-and-medicare/>
- (120) Buck A. (2011, aout) The Looming Expansion And Transformation Of Public Substance Abuse Treatment Under The Affordable Care Act. *Health Affairs*. Consulté le 19 aout 2020, à l'adresse https://www.healthaffairs.org/doi/full/10.1377/hlthaff.2011.0480?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
- (121) Haffajee RL, Frank RG. Making the Opioid Public Health Emergency Effective. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(8):767-768. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0611
- (122) Frank RG, Fry CE. (2017) Medicaid Expands Access to Lifesaving Naloxone. The Commonwealth Fund. Consulté le 19 aout 2020, à l'adresse <http://www.commonwealthfund.org/publications/blog/2017/jul/medicaid-helps-expand-lifesaving-naloxone>.
- (123) President Donald J. Trump's Initiative to Stop Opioid Abuse and Reduce Drug Supply and Demand. Consulté le 20 aout 2020, à l'adresse <https://www.whitehouse.gov/briefings-statements/president-donald-j-trumps-initiative-stop-opioid-abuse-reduce-drug-supply-demand/>
- (124) Summary of H.R. 6 (115th) : SUPPORT for Patients and Communities Act. (s. d.). Consulté le 20 aout 2020, à l'adresse <https://www.govtrack.us/congress/bills/115/hr6/summary>
- (125) Conway, K. (2018, 26 octobre). We can bring the opioid crisis to an end. Consulté le 20 aout 2020, à l'adresse <https://edition.cnn.com/2018/10/26/opinions/trump-administration-opioid-efforts-kellyanne-conway/index.html?no-st=1540559416>
- (126) CDC. Guidelin for prescribing opioids for chronic pain. Consulté le 20 aout 2020, à l'adresse https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/Guidelines_At-A-Glance-a.pdf
- (127) OPA, Department of Justice. (2017, 11 décembre). AlphaBay, the Largest Online « Dark Market, » Shut Down. Consulté le 21 aout 2020, à l'adresse <https://www.justice.gov/opa/pr/alphabay-largest-online-dark-market-shut-down>
- (128) Ending America's Opioid Crisis. Consulté le 21 aout 2020, à l'adresse <https://www.whitehouse.gov/opioids/>
- (129) Ehley, B. (2019, 16 juin). Trump campaigned on defeating the opioid crisis. It's hard to tell if he's winning. *Politico*. Consulté le 21 aout 2020, à l'adresse <https://www.politico.com/story/2019/06/16/donald-trump-opioid-crisis-1531485>
- (130) Diamond, D. (2020, 23 janvier). HHS forgets to renew Trump's opioid emergency declaration. *Politico*. Consulté le 21 aout 2020, à l'adresse <https://www.politico.com/news/2020/01/23/hhs-forgets-to-renew-trumps-opioid-emergency-declaration-103298>

- (131) ANSM. (2019, Février). État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. Consulté le 21 août 2020, à l'adresse https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/340b9f75151945cf851676b9d51418d2.pdf
- (132) ANSM. Enquête ASOS 17, Résumé des résultats. Consulté le 21 août 2020, à l'adresse https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0093eb8cad19d874bd1cbea47c77aefe.pdf
- (133) VIDAL - Médicaments stupéfiants. Consulté le 25 août 2020, à l'adresse <https://www.vidal.fr/fiches-conseils/medicaments/stupefiants>
- (134) HAS. (2012, septembre). Synthèse d'avis de la commission de la transparence OxyContin®, OXYNORM, OXYNORMORO. Consulté le 25 août 2020, à l'adresse https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/synthese_oxycontin_norm_normo_synthese_ct8862-ct11677-ct11678.pdf
- (135) §827. Records and reports of registrants. Consulté le 25 août 2020, à l'adresse <https://corpuslegalis.com/us/code/title21/records-and-reports-of-registrants>
- (136) Meddispar. (2020, 13 août). Conditions de délivrance des Médicaments stupéfiants et assimilés. Consulté le 15 septembre 2020, à l'adresse <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance>
- (137) ANSM. Demandes de visas publicitaires. Consulté le 25 août 2020, à l'adresse [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/COVID-19-Demandes-de-visas-publicitaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/COVID-19-Demandes-de-visas-publicitaires/(offset)/0)
- (138) FDA. CFR - Code of Federal Regulations Title 21. Consulté le 26 août 2020, à l'adresse <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=202&showFR=1>
- (139) ANSM. Déclarer un effet indésirable. Consulté le 27 août 2020, à l'adresse [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/(offset)/2)
- (140) OFMA. (2017, 15 novembre). Missions de l'observatoire. Consulté le 28 août 2020, à l'adresse <http://www.ofma.fr/page-d-exemple-2/missions-de-lobservatoire/>
- (141) Ministère des solidarités et de la santé. Prévenir et Agir Face aux surdoses d'opioïdes. Feuille de route 2019-2022. Consulté le 28 août 2020, à l'adresse https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_prevention_des_surdoses_opioides-juillet_2019.pdf
- (142) OFMA. (2019, 30 septembre). Crise des opioïdes : Comment l'agence du médicament compte éviter l'emballement en France. Consulté le 1 septembre 2020, à l'adresse <http://www.ofma.fr/2019/09/30/crise-des-opioides-comment-lagence-du-medicament-compte-eviter-lemballement-en-france/>
- (143) ANSM. Risques liés à l'utilisation de l'oxycodone, antalgique opioïde de palier III - Point d'information. Consulté le 1 septembre 2020, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-lies-a-l-utilisation-de-l-oxycodone-antalgique-opioide-de-palier-III-Point-d-information>
- (144) Mann, P. R. (2019, 29 août). Opioïdes : « La situation en France n'a rien à voir avec les États-Unis ». Consulté le 1 septembre 2020, à l'adresse https://www.lexpress.fr/actualite/sciences/opioides-la-situation-en-france-n-a-rien-a-voir-avec-les-etats-unis_2095856.html

Annexes

Annexe 1 : Distribution d'OxyContin®, Oxycodone et Hydrocodone pour 100 000 habitants dans les régions de Virgine, Virginie Ouest et Kentucky en 2000

TABLE 1—Distribution of OxyContin, Oxycodone (Excluding OxyContin), and Hydrocodone per 100 000 Population: Virginia, West Virginia, and Kentucky, 2000

State and County	Distribution in Grams per 100 000 Population		
	OxyContin	Oxycodone (Excluding OxyContin)	Hydrocodone
Virginia			
Dickenson	25 801	2 777	16 692
Lee	23 398	6 232	8 445
Buchanan	19 138	3 235	15 996
Scott	18 328	4 946	12 274
Roanoke City	17 856	2 808	7 201
Tazewell	17 135	3 482	27 714
Winchester City	15 242	6 764	14 057
Manassas City	14 735	5 920	5 511
Fauquier	14 396	6 935	4 434
Wythe	14 236	3 165	8 812
Kentucky			
Cumberland	22 113	1 486	8 148
Perry	20 996	6 145	27 413
Harlan	19 359	3 121	10 141
Leslie	18 221	4 017	16 925
Whitley	13 438	3 410	19 532
Greenup	13 222	5 151	44 872
McCreary	12 573	3 026	12 996
Clinton	12 517	2 911	14 892
Bell	11 739	3 118	26 037
Clay	11 563	3 260	21 093
West Virginia			
Pocahontas	17 318	3 605	17 651
Raleigh	16 813	5 959	8 718
Berkeley	16 299	5 254	5 009
Logan	16 153	2 224	22 950
McDowell	15 770	3 200	24 235
Greenbrier	15 752	2 539	12 380
Mercer	15 040	3 306	21 175
Hancock	13 465	4 327	8 831
Harrison	12 409	3 407	12 658
Cabell	11 665	3 608	13 018
US average	3 750	1 761	5 083

Source. Office of Diversion Control, Drug Enforcement Administration.⁶⁷

Note. Data are for the counties or independent cities with the highest quantities of opioids (in grams) prescribed in each of the 3 states.



THERE CAN BE LIFE WITH RELIEF

The most serious risk associated with opioids, including OxyContin[®], is respiratory depression. Common opioid side effects are constipation, nausea, sedation, dizziness, vomiting, pruritus, headache, dry mouth, sweating and weakness.

OxyContin[®] is contraindicated in patients with known hypersensitivity to oxycodone, or in any situation where opioids are contraindicated.

Please see **Contraindications** section in package insert.

Purdue is firmly committed to maintaining the highest standards of marketing practices in the industry while continuing to advance the proper treatment of pain in America. If Purdue's marketing and sales practices fail to meet this standard, we urge you to contact us at **1-888-690-9211**.

8 AM



8 PM

Q12h

OXYCONTIN[®] II
(OXYCODONE HCl CONTROLLED-RELEASE) TABLETS

IT WORKS

Please read brief summary of prescribing information including boxed warning on reverse side.

Copyright 2002, Purdue Pharma LP, Stamford, CT 06901-3431 A7087-FS PUR-4000927B

For moderate to severe pain when a continuous, around-the-clock analgesic is needed for an extended period of time

WHEN IT'S TIME TO CONSIDER Q4-6H OPIOIDS...



REMEMBER, EFFECTIVE RELIEF
TAKES JUST TWO

The most serious risk with opioids, including OxyContin®, is respiratory depression. Common opioid side effects are constipation, nausea, sedation, dizziness, vomiting, pruritus, headache, dry mouth, sweating and weakness.

OxyContin® is contraindicated in patients with known hypersensitivity to oxycodone, or in any situation where opioids are contraindicated.

(See **Contraindications** section in package insert.)

12h
OXYCONTIN® II
(OXYCODONE HCl CONTROLLED-RELEASE) TABLETS
IT WORKS

Please read brief summary of full prescribing information, including boxed warning, on reverse side.

PURDUE

Co-promoted by
Purdue Pharma LP, and
Alkermid Laboratories

© 2012 Purdue Pharma LP, Stamford, CT 06901-3431

A7038

PUR-4000956

CONFIDENTIAL

PPLPC009000080428

Annexe 4 : Brochure patient sur le bon usage des antalgiques élaborée par OFMA en partenariat avec l'ANSM

Je fais bon usage des médicaments ANTIDOULEURS OPIOÏDES



Les antidouleurs opioïdes sont les médicaments contenant de la **codéine**, du **tramadol**, de l'**opium**, de la **dihydrocodéine**, de la **morphine**, de l'**oxycodone**, du **fentanyl** ou de l'**hydromorphone**.

Comment bien utiliser les médicaments antidouleurs opioïdes qui sont obligatoirement prescrits par mon médecin pour traiter certaines douleurs modérées à intenses ?

! Pour bien utiliser un antidouleur opioïde :

- Je n'augmente jamais seul les doses : un surdosage peut être mortel (arrêt respiratoire). Je consulte mon médecin pour adapter la posologie.
- Je prends un antidouleur opioïde pendant la durée déterminée par mon médecin et uniquement pour la douleur pour laquelle il m'a été prescrit, car ces médicaments peuvent entraîner une addiction (dépendance).
- Je ne propose jamais mon traitement à une personne de mon entourage (risque possiblement mortel).

- La constipation est l'effet indésirable le plus fréquent de ces médicaments. J'en parle à mon pharmacien ou à mon médecin.
- Si la douleur n'est pas suffisamment et rapidement soulagée, je consulte mon médecin.
- Je n'arrête jamais brutalement mon traitement sans en parler à mon médecin car cela pourrait entraîner des effets indésirables (sensation de manque intense, transpiration, douleurs musculaires, insomnie).
- Si je n'arrive pas à arrêter l'antidouleur opioïde, ou si je ressens le besoin d'augmenter les doses, j'en parle à mon pharmacien ou à mon médecin.
- Je ne conduis pas un véhicule sans l'avis de mon médecin.

JE PRENDS DES MÉDICAMENTS ANTIDOULEURS À BON ESCIENT





L'ESSENTIEL

pour assurer l'efficacité et limiter les risques de mon traitement antidouleur





#BonUsageMédicamentsAntidouleurs

#BUMA

En partenariat avec :









Je peux déclarer les effets indésirables des médicaments antidouleurs sur signalement-sante.gouv.fr

Je peux demander des renseignements sur mon traitement antidouleur à mon centre de pharmacovigilance ou d'addictovigilance sur rfrpv.fr/contacter-votre-srpv ou addictovigilance.fr/centres

Je peux consulter les notices et informations de référence des médicaments antidouleurs sur base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Marilou DARRAS INE : 0907059660N

Date, heure et lieu de soutenance :

Le

2	1
---	---

 /

1	0
---	---

 /

2	0	2	0
---	---	---	---

 à ..18...h..30... Amphithéâtre ou salle : CAZIN

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

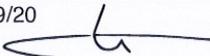
Nom : MORGENROTH Prénom : THOMAS

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 24/09/20

Signature: 



Avis du président du jury

Nom : CHAVATTE Prénom : PHILIPPE

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

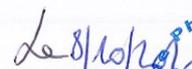
Date : 24/09/20

Signature: 

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable


Le Doyen

B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2018

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : DARRAS
Prénom : Marilou

Titre de la thèse : Mise sur le marché d'OxyContin® : D'un succès commercial à un désastre de santé publique. Naissance de la crise des Opioïdes aux États-Unis

Mots-clés : Opioïdes, Opiacés, OxyContin®, Oxycodone, Overdose, Mésusage, Dépendance, Sevrage, Dérives Marketing, Héroïne, Naloxone®, Purdue Pharmaceutical, Oxycodone.

Résumé :

En 2015, et pour la première fois depuis 100 ans, l'espérance de vie a diminué aux États-Unis. Ce phénomène inconnu s'explique par la hausse du taux de mortalité dans une classe d'âge relativement jeune (25-54 ans). En cause : les overdoses liées aux opioïdes. La crise des opioïdes a débuté dans les années 1990 avec l'arrivée sur le marché de médicaments anti-douleur dérivés de l'opium.

Le premier événement qui a lancé l'épidémie a été la commercialisation d'OxyContin® en 1996 par Purdue Pharma. La stratégie Marketing d'OxyContin® nous montre les différentes façons dont un laboratoire pharmaceutique peut compromettre le processus de réglementation au détriment du patient.

Désormais, la crise ne se limite plus aux opioïdes obtenus sur ordonnance : retour de l'héroïne, développement des opioïdes synthétiques tel que le Fentanyl ou Carfentanyl, ... Depuis 1999, plus de 770 000 américains sont morts d'overdoses relatives aux opioïdes. Tandis que la mortalité par abus de « Painkillers » s'installe comme une problématique de santé majeure aux États-Unis, la France se prévient d'une crise. A l'heure actuelle, il n'y a pas de signal important à déclarer autour d'un marché des antalgiques illicites ou de l'héroïne, mais les autorités françaises restent vigilantes.

Membres du jury :

Président : Pr CHAVATTE Philippe, Professeur de chimie thérapeutique, Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Mr MORGENROTH Thomas, Maître de conférences en Droit et économie pharmaceutique, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Mr DAO PHAN Pascal, Responsable des Affaires médicales et des opérations cliniques pharmaceutiques, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mme FARYS Maryline, Chef de Projet innovation stratégique, Urgo RID