

À Des pompiers de Miami auprès d'une victime d'overdose. Aux États-Unis, en 2017, les opioïdes ont été responsables de deux tiers des overdoses mortelles.

Guérir et prévenir

## CRISE DES OPIOÏDES

# Addiction sur ordonnance

Morphine, codéine, tramadol, oxycodone... ces antidouleurs sont depuis quelques années à l'origine de nombreuses morts par overdose aux États-Unis surtout, mais aussi en France. En cause, un mésusage de ces substances fortement addictives.

PAR CORALIE HANCOK

**E**n 2017, 70 237 Américains sont morts d'une overdose. Un chiffre si élevé qu'il dépasse tous les records de mortalité du pays : celui de 2017 (année décidément très mortelle !) pour les décès dus aux armes à feu (39 773), celui de 1972 pour les accidents de la route (54 589 morts) ou encore celui de 1995 lié à l'épidémie de sida (41 699 décès). L'hécatombe est telle qu'elle est même à l'origine d'une diminution de l'espérance de vie moyenne des Américains ! Les victimes de cette hécatombe ? Des junkies retrouvés une seringue dans le bras ? Des fêtards qui ont avalé trop de comprimés ? Des habitants des ghettos noirs défoncés au crack, comme ce fut le cas dans les années 1980 dans les grandes métropoles américaines ? Non : 67,8 % des overdoses mortelles enregistrées en 2017 (soit 47 620 décès, 130 Américains chaque jour !) ont été dues à une substance opioïde, dont l'héroïne (acheminée illégalement aux États-Unis par les cartels de la drogue mexicains) ne représentait qu'une

C.M. GUERBERO/MIAMI HERALD/TRIBUNE NEWS SERVICE/GETTY IMAGES



partie ; le reste est surtout le fait de substances légales, comme la morphine, la codéine, l'oxycodone, le tramadol ou l'hydrocodone, prescrits pour lutter contre la douleur. Autrement dit, l'épidémie d'overdoses en cours aux États-Unis résulte principalement d'une addiction sur ordonnance !

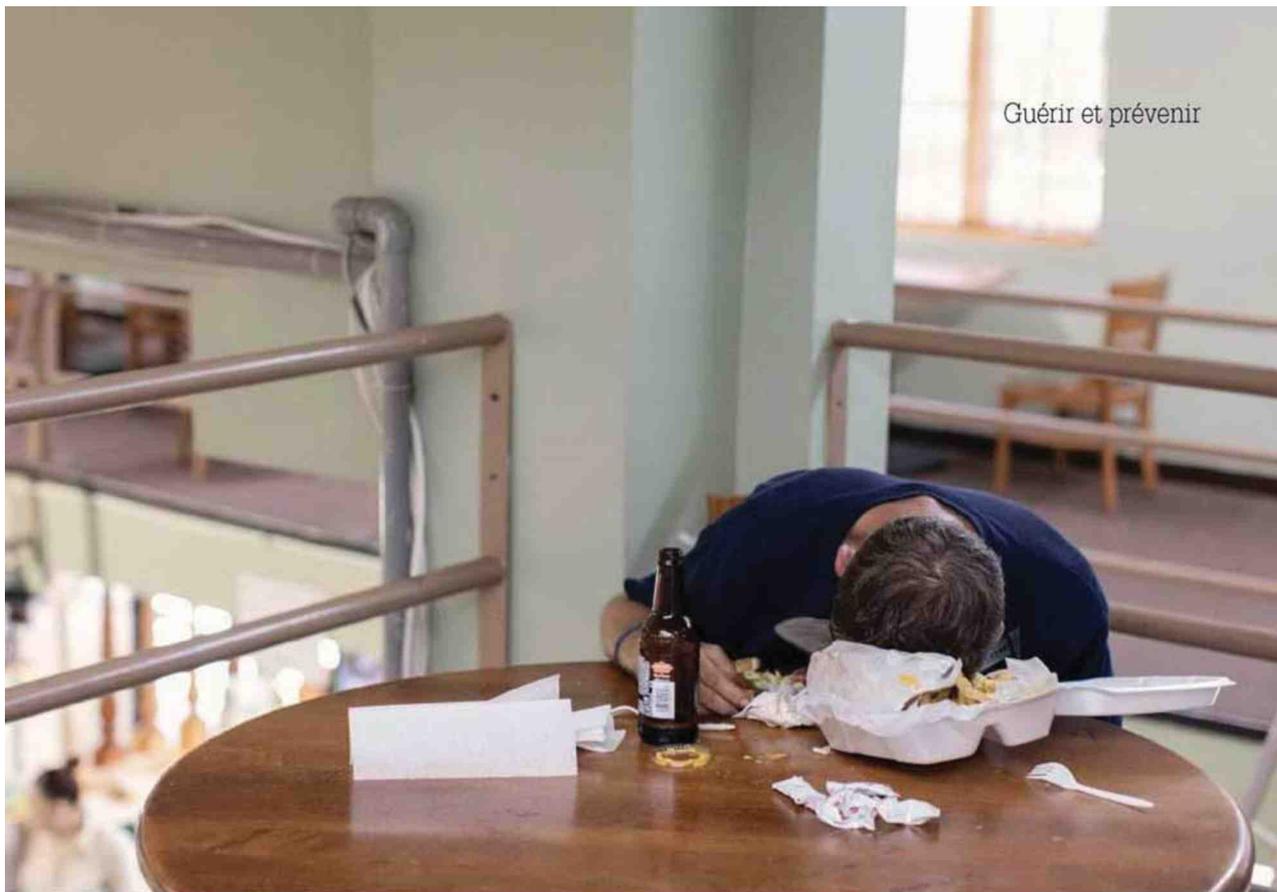
*« Tout a commencé à la fin des années 1990 avec l'élargissement des indications médicales des analgésiques opioïdes : auparavant réservés au traitement de la douleur chez les cancéreux en fin de vie, ceux-ci sont désormais prescrits pour traiter tout*

Le nombre de prescriptions d'analgésiques opioïdes s'envole jusqu'à atteindre plus de 255 millions en 2012, soit l'équivalent de 81 prescriptions pour 100 habitants (plusieurs prescriptions peuvent être comptées pour un même patient). Il faut dire que ces molécules sont efficaces pour lutter contre la douleur et que les laboratoires ont habilement ciblé ceux qui en souffrent le plus : la classe ouvrière, la plus affectée par les accidents du travail et autres douleurs liées aux métiers physiques. Mais ce que les laboratoires pharmaceutiques ont omis

### ***Ce que les laboratoires pharmaceutiques ont omis de dire, c'est que ces analgésiques opioïdes sont violemment addictifs***

*type de douleurs, ponctuelles (comme les suites d'une opération), mais surtout chroniques (arthrose, lombalgies, etc.). Un élargissement des prescriptions d'autant plus important que les laboratoires qui commercialisent ces analgésiques mettent en place une stratégie commerciale et marketing d'envergure : publicité à la télévision, démarchage des professionnels de santé par des visiteurs médicaux, etc. », relate Ivana Obradovic, sociologue et directrice adjointe de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT).*

de dire, c'est que ces analgésiques opioïdes sont violemment addictifs. Pire, *« ils ont délivré un message selon lequel pour le traitement de la douleur, le risque addictif n'existait pas. Or, c'était totalement mensonger et malhonnête »,* affirme Nathalie Richard, de la direction des médicaments à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). D'autant plus mensonger que ce risque addictif n'était pas une surprise, un effet indésirable dont on se serait rendu compte seulement une fois la molécule mise sur le marché.



Guérir et prévenir

« Les analgésiques opioïdes dérivent de la morphine, dont on connaît de longue date le potentiel addictif. Par ailleurs, la douleur chronique s'accompagne souvent d'une souffrance psychique, ce qui rend plus vulnérable à l'addiction », ajoute Nicolas Authier, chef du service de pharmacologie médicale au CHU de Clermont-Ferrand et directeur de l'Observatoire français des médicaments antalgiques (OFMA). Un potentiel addictif qui, depuis, a même pu être objectivé : « Les données internationales indiquent qu'environ 10 à 15 % des douloureux chroniques sous analgésiques opioïdes développent une addiction », précise le médecin.

#### DES OPIACÉS MOINS PRESCRITS EN FRANCE

Mais alors, dans ce monde où les laboratoires pharmaceutiques sont des multinationales présentes partout, la crise américaine pourrait-elle s'étendre à la France? Peu probable, répondent les experts interrogés. « En France, contrairement aux États-Unis, la publicité pour les médicaments auprès du grand public est interdite et celle à destination des professionnels de santé est contrôlée », souligne Nathalie Richard. Par ailleurs, observe Ivana Obradovic, « l'accès aux soins a joué un rôle prépondérant dans l'épidémie américaine : les alternatives

non médicamenteuses pour le traitement de la douleur (comme la kinésithérapie) sont chères, pas ou peu remboursées, et l'accès aux traitements de substitution pour les usagers dépendants est beaucoup plus restreint qu'en France ». Enfin, complète Alain Eschalier, professeur de pharmacologie à l'université de Clermont-Ferrand, « les médicaments opiacés ont été beaucoup moins prescrits en France qu'aux États-Unis du fait d'une certaine opiophobie de la part des médecins et des patients ».

Une opiophobie toutefois relative, si l'on considère le succès du Codoliprane et autres Efferalgan codéiné. Ces médicaments associant paracétamol et codéine ont vu leurs ventes exploser dans les années 2000, au point que le Codoliprane était devenu le troisième médicament le plus vendu en France, avant que l'ANSM ne mette le holà en 2017, en interdisant la vente libre de produits codéinés. Jusqu'à cette date, les antalgiques (mais aussi de nombreux antitussifs) contenant moins de 30 mg de codéine pouvaient, en effet, être achetés sans

La crise des opioïdes est liée à la surprescription d'analgésiques. Aux États-Unis (ici, à Philadelphie), plus de 2 millions de personnes en sont devenues dépendantes et se sont ensuite tournées vers l'héroïne et le fentanyl, un opioïde extrêmement puissant et moins cher.

J. SESSINI/MAGNUM PHOTOS



ordonnance. Il faut aussi relever le succès du Di-Antalvic, médicament associant du paracétamol et du dextropropoxyphène, un analgésique opioïde de synthèse qui, jusqu'à ce qu'il soit retiré du marché en 2011, était prescrit à 8 millions de Français. « La décision d'arrêter la commercialisation du Di-Antalvic a été prise par l'Union européenne en raison du détournement de ce médicament, par certains utilisateurs dans certains pays européens, à des fins de suicide. Cela a entraîné un report vers d'autres antalgiques pour lesquels le risque addictif et d'overdose est plus important », regrette Nicolas Authier. Ainsi, le retrait du Di-Antalvic explique, au moins en partie, l'emballement récent des prescriptions d'autres molécules : « Entre 2004 et 2017, nous avons constaté une augmentation très importante du nombre de prescriptions d'antalgiques opiacés : +150 % pour la codéine, +123 % pour le tramadol, +244 % pour l'opium et même +1950 % pour l'oxycodone », relève [Alain Eschalier](#).

Et les antalgiques opioïdes ne sont pas les seuls médicaments potentiellement addictifs. « De façon générale, toutes les substances psychoactives [c'est-à-dire qui agissent directement ou indirectement sur le cerveau] sont susceptibles d'être addictives, en particulier lorsqu'elles agissent sur le système dopaminergique impliqué dans le circuit de la récompense », rappelle Joëlle Micallef,

pharmacologue et présidente du réseau français d'addictovigilance. Et, explique Guillaume Airagnes, psychiatre addictologue à l'hôpital européen Georges-Pompidou, à Paris, « certains médicaments sont plus à risque en raison de leur pharmacocinétique : plus leur action est rapide, plus vite apparaît et disparaît l'effet psychoactif recherché, ce qui favorise la sensation de manque et les prises compulsives ».

#### DES MÉDICAMENTS SOUS SURVEILLANCE

Des propriétés que présentent les antalgiques opioïdes, mais aussi d'autres molécules contre la douleur, certains anticonvulsivants (le clonazépam commercialisé sous le nom de Rivotril), des antiparkinsoniens, le méthylphénidate (commercialisé notamment sous le nom de Ritaline pour traiter l'hyperactivité chez les enfants, mais parfois détourné par les adultes) et même certains traitements contre le mal des transports. La prégabaline, commercialisée sous le nom de Lyrica et prescrite contre les douleurs neuropathiques, fait également depuis quelques mois en France l'objet d'une surveillance particulière. « Ce médicament continue, malgré une sensibilisation en 2016, à être détourné par des usagers à visée de défonce et également par des patients initialement exposés dans le cadre d'une prescription médicale. La situation

E. MCGREGOR/SIPA USA/SIPA



« Devenue accro à l'OxyContin après une opération, l'artiste Nan Goldin (à d.) a fondé le collectif P.A.I.N. (Prescription Addiction Intervention Now) qui s'est attaqué à Purdue Pharma, l'entreprise fabriquant l'opiacé.

est d'autant plus préoccupante qu'il s'agit d'une molécule souvent prescrite en association avec des opioïdes, alors que plusieurs études ont montré que cette association augmente le risque de décès », s'inquiète Joëlle Micallef.

Cependant, les substances qui constituent probablement en France le plus gros problème d'addiction médicamenteuse, ce sont les benzodiazépines, qu'elles soient anxiolytiques (Valium, Lexomil, Tranxène) ou hypnotiques (des somnifères comme Zopiclone, Midazolam). Selon les chiffres de l'ANSM, 13,4 % des Français avaient, au moins une fois en 2015, consommé une benzodiazépine. Toujours selon l'ANSM, la France se situait en 2015, parmi un groupe de huit pays européens, au deuxième

## En France, les substances qui constituent le plus gros problème d'addiction médicamenteuse sont les benzodiazépines

rang de la consommation de benzodiazépines. Or, souligne Joëlle Micallef, « nous ne sommes pas tous égaux face à l'addiction. Et, plus un médicament est prescrit, plus il est banalisé et plus le risque est grand que des personnes plus vulnérables au risque addictif y soient exposées ». Trop souvent prescrites, parfois pas toujours pour les bonnes indications, les benzodiazépines sont aussi prescrites trop longtemps. « La durée maximale de traitement

doit être de douze semaines. Hormis quelques très rares exceptions, il n'y a aucune indication médicale à prendre des benzodiazépines au-delà de cette durée. Pourtant, certaines personnes en prennent depuis des années. Ainsi, à partir des données de la cohorte Constances qui suit 200 000 volontaires issus de la population française, nous avons montré qu'en 2015, 2,8 % des hommes et 3,8 % des femmes avaient présenté un usage continu des benzodiazépines pendant plus de douze semaines », détaille Guillaume Airagnes.

### UN SEVRAGE DIFFICILE

Or, c'est justement cet usage prolongé qui fait le lit de l'addiction. « Les benzodiazépines sont difficiles à arrêter, et ce, d'autant plus que les symptômes de manque peuvent être identiques aux symptômes pour lesquels le médicament a été prescrit : le patient a alors l'impression qu'il a encore besoin de son médicament pour traiter son anxiété ou son insomnie, alors que celles-ci sont provoquées par le sevrage », explique Guillaume Airagnes. Et, au-delà d'une potentielle entrée dans la dépendance, les benzodiazépines augmentent aussi le risque de chute (en particulier chez les personnes âgées alors qu'elles leur sont largement prescrites : 38,3 % des Françaises de plus de 80 ans en consomment), d'aggravation de certains symptômes dépressifs (alors même que de 14 à 15 % des patients dépressifs ont un usage prolongé des benzodiazépines selon l'étude de Guillaume Airagnes) ou d'accidents de la route (risque augmenté de 60 à 80 %).

Mais, alors, comment expliquer que ces substances potentiellement si dangereuses, que ce soit les antalgiques opioïdes ou les benzodiazépines, soient si largement prescrites par les médecins ? « Ces substances ont leur place dans l'arsenal thérapeutique, leur balance bénéfice-risque reste favorable, car celle-ci s'entend dans le cadre d'un bon usage du

médicament », répond Nathalie Richard. « La plupart du temps, l'addiction résulte d'un mésusage », confirme Joëlle Micallef. Et Nathalie Richard d'ajouter : « La crise des opioïdes aux États-Unis ne doit pas remettre en cause la prise en charge de la douleur. Mais pour chaque médicament à risque addictif, le médecin doit peser chaque prescription, mettre en garde son patient, assurer un suivi et réévaluer le patient à chaque renouvellement d'ordonnance. »

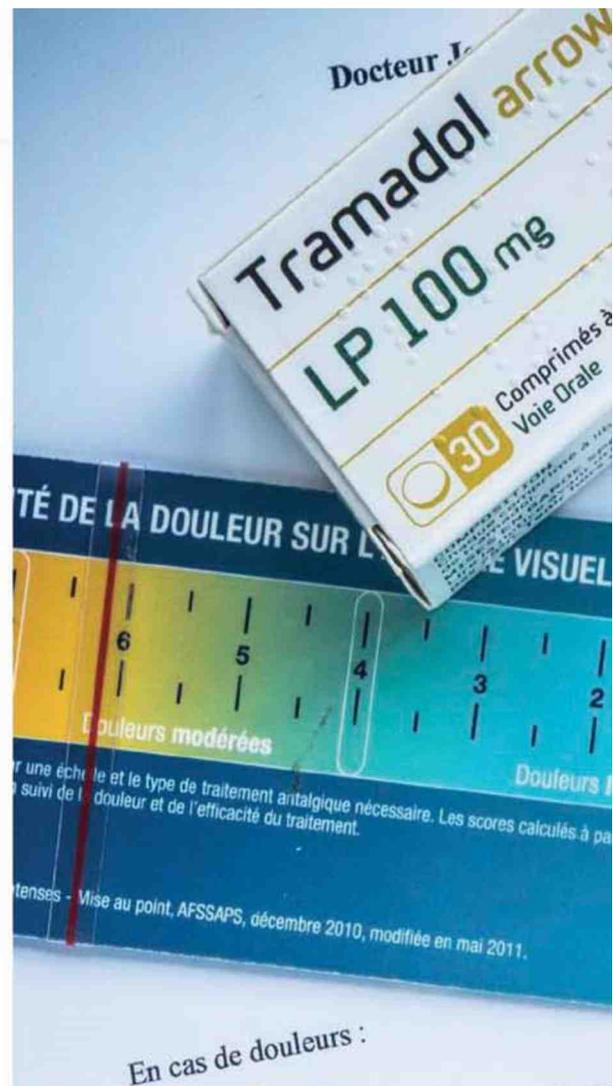
Guérir et prévenir

## Guérir et prévenir

Pour autant, les médecins n'ont qu'un pouvoir limité : un patient devenu accro saura se procurer ses médicaments. Parmi les pratiques les plus répandues, le nomadisme médical ou « doctor shopping », selon le terme anglo-saxon : le patient multiplie simultanément les visites chez des médecins différents pour obtenir plusieurs ordonnances du même médicament. Autres moyens : le détournement de ceux prescrits à des proches ou le recours à de fausses ordonnances. En France, il existe un dispositif national de surveillance des ordonnances suspectes, l'Osiap (Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible). Or, sans surprise, parmi les 15 médicaments le plus souvent retrouvés sur ces ordonnances entre 2014 et 2017, on compte 7 benzodiazépines ou apparentés et 5 opioïdes.

### UNE BASCULE VERS DES DROGUES ILLICITES

Enfin, lorsque les prescriptions obtenues légalement ou illégalement se tarissent ou que, sous l'effet de la tolérance induite par le médicament, les doses nécessaires deviennent plus importantes que celles que l'on parvient à se procurer, le risque existe de basculer vers des drogues illicites. « C'est ce qui s'est passé aux États-Unis où, à partir de 2010, plusieurs mesures ont été prises pour réduire les prescriptions d'opioïdes. La demande ne s'est pas tarie pour autant et les organisations criminelles mexicaines, en particulier les cartels de l'héroïne, se sont engouffrées dans la brèche. Ainsi, dans la dernière décennie, 80 % des nouveaux usagers d'héroïne ont commencé



## QUAND LES TRAITEMENTS ANTIPARKINSONIENS RENDENT ACCRO AU JEU ET AU SEXE

Pour traiter la maladie de Parkinson, due à la perte des neurones fabriquant la dopamine, on prescrit souvent aux patients des agonistes de la dopamine, des molécules qui se fixent aux récepteurs de la dopamine et en miment les effets. Mais chez certains patients, ces médicaments provoquent des effets indésirables étonnants – ils deviennent accros aux jeux d'argent, effectuent des achats compulsifs, sont atteints de boulimie ou développent une hyper-

sexualité – menant parfois leur ménage à l'endettement et leur couple à la faillite. « Alors que ces médicaments ont été commercialisés dans les années 1980, cet effet indésirable nommé trouble du contrôle des impulsions n'a été découvert que dans les années 2000 », rapporte Jean-Christophe Corvol, professeur de neurologie à l'hôpital parisien de la Pitié-Salpêtrière. Et encore, sa survenue était largement sous-estimée. « Les études transversales, qui regardent

la prévalence du trouble à un instant t, indiquaient qu'il survenait chez 10 à 15 % des patients. Mais nous avons montré l'année dernière, à partir d'une étude longitudinale menée sur cinq ans, que la moitié des patients sont touchés. Plus ils prennent pendant longtemps ces médicaments, plus les doses sont importantes et plus ils ont de risque de développer cette addiction sans substance », détaille le neurologue. Comment ce phénomène s'explique-t-il ? « En réalité,

ce n'est pas très étonnant, car la dopamine est impliquée dans le développement de nombreuses addictions, reprend Jean-Christophe Corvol. Néanmoins, les mécanismes fins restent à élucider et on ne sait pas expliquer pourquoi ce trouble n'est pas déclenché par la L-Dopa, l'autre médicament antiparkinsonien. » Quoi qu'il en soit, cet effet indésirable incongru constitue, pour les chercheurs, un beau modèle pour comprendre la physiopathologie des addictions.



Le retrait du marché du Di-Antalvic en 2011 s'est traduit par une hausse des prescriptions d'autres antalgiques au risque addictif plus important, comme le tramadol.

par un antidouleur obtenu sur prescription médicale», relate Ivana Obradovic. À l'inverse, certains usagers de drogues illicites consomment également des médicaments, qu'ils obtiennent par *doctor shopping*, grâce à de fausses ordonnances, par le vol, ou qu'ils achètent au marché noir ou sur le Net.

#### DES OPIOÏDES DE SYNTHÈSE MEURTRIERS

Internet où l'on trouve aussi désormais des contre-façons, dont certaines ont encore aggravé la crise sanitaire américaine : ces dernières années, ce ne sont plus les opioïdes naturels ou semi-synthétiques ni l'héroïne qui y ont fait le plus de victimes, mais des opioïdes synthétiques comme le fentanyl. Cet analgésique au moins cent fois plus puissant que la morphine est, en effet, essentiellement fabriqué dans des laboratoires chinois et commercialisé sur

Internet. En Europe, il ne pose pas (encore ?) de problème grave. « En dehors de l'Amérique du Nord, et hormis en Estonie où le fentanyl domine le marché des opioïdes depuis quinze ans, l'impact du fentanyl et de ses analogues est relativement faible », écrivait en 2018 dans l'un de ses rapports l'Office des Nations unies contre la drogue et le crime. Mais même sans lui, les hospitalisations et les décès par overdose ont augmenté ces dernières années.

Au niveau européen (Union européenne, Norvège et Turquie), toutes substances confondues, 9 138 décès par overdose étaient dénombrés en 2016. C'est huit fois moins qu'aux États-Unis alors que la population européenne est plus nombreuse, mais c'est 1 793 morts de plus qu'en 2013. Quant à la France, Alain Eschalier et Nicolas Authier ont estimé à +146 % l'augmentation des décès par overdose d'opioïdes entre 2000 et 2015 ; 204 personnes en seraient mortes. De quoi mettre les autorités sanitaires françaises et européennes sur le qui-vive. ●