

E-dito n°10, mai 2016

« Comment l'épidémie américaine d'opioïdes analgésiques a été initiée par une firme pharmaceutique » (1) et est-il avisé aujourd'hui d'élargir le cadre de prescription de l'oxycodone (aux enfants [US], aux douleurs non cancéreuses [FR]...) ?

Cher(e)s correspondant(e)s, cher(e)s ami(e)s de la revue Le Flyer

Nous démarrons volontairement cet e-dito d'avril 2016 avec le titre de « The WEEK », qui dans un article de mars 2015 désignait clairement la firme Purdue Pharma comme responsable de l'épidémie américaine d'addiction aux opioïdes analgésiques (1).

D'autres sources avaient dénoncé l'emprise de cette firme sur le marché des 'painkillers', comme le Huffingtonpost qui, 1 an plus tôt, titrait « **How A Big Drug Company Inadvertently Got Americans Hooked On Heroin** » (2), mettant l'accent sur le fait que près de 4 américains sur 5 démarrant aujourd'hui des consommations d'héroïne ont débuté leur 'carrière' avec des opioïdes analgésiques, principalement de l'oxycodone.

Nos cousins canadiens ne sont pas en reste et, déjà en 2012, on pouvait lire sur CBC News un article au titre accrocheur « **OxyContin marketing blamed for addiction epidemic** » (3) laissant peu planer le doute sur la responsabilité directe du marketing de la firme dans l'épidémie qui les touche également.

Dès 2009, le très sérieux American Journal of Public Health publiait un article au titre tout aussi explicite, « **The Promotion and Marketing of Oxycontin : Commercial Triumph, Public Health Tragedy** » (4). Nul besoin de maîtriser la langue de Shakespeare pour comprendre de quoi il s'agit !

Que nous disent ces articles ? Rien de bien surprenant sur les manières des firmes et de celle-ci en particulier. Quelques chiffres toutefois qui donnent le vertige :

La progression du chiffre d'affaire de l'OxyContin est spectaculaire ; il est passé de 45 millions de dollars en 1996 à **1,1 milliards en 2000**.

En 2001, la firme verse en moyenne en bonus à ses délégués médicaux 71 000 dollars par an, avec des sommes pouvant aller pour certains jusqu'à **240 000 dollars** avec une promotion orientée vers les douleurs non cancéreuses, où les prescriptions vont passer de **670 000 en 1997 à 6,2 millions en 2002**.

En 2007, Purdue Pharma est condamnée à payer **634 millions d'euros d'amende pour des messages marketing mensongers**, laissant entendre que l'OxyContin est moins addictif que les autres opioïdes et que le risque d'abus et de détournement est limité. La réalité est bien sûr différente. Dans un précédent e-dito (5), nous avons

déjà évoqué, au travers de publications bien réelles, le soupçon qui pèse sur le risque addictif de l'oxycodone, supérieur à celui des autres opioïdes. Ces données de la science, couplées aux observations faites dans des pays où l'épidémie d'addiction est contemporaine de la diffusion massive d'oxycodone, font disparaître peu à peu le doute sur ce qui sera bientôt reconnu par tous.

Cependant, il faut bien reconnaître que le message est plutôt mal relayé par les leaders d'opinion, voire même les Autorités de Santé. Doit-on y voir la puissance de la firme qui par son 'omniprésence' neutralise des voix qui pourraient porter préjudice aux profits qu'elle réalise dans le monde entier en commercialisant des formes d'oxycodone de plus en plus nombreuses. Aux Etats-Unis, la mode est aux formes 'abuse-deterrent' (*qui dissuadent de l'abus*) et qui permettent à la même firme de prolonger sa mainmise sur le marché par de nouveaux brevets. Elles ne sont en aucun cas efficaces pour ceux, les plus nombreux, qui abusent de l'oxycodone par voie orale. Nous avons déjà, dans un précédent e-dito (6), donné notre point de vue sur ces formes, plus utiles pour le profit des firmes que pour les patients ou la Santé Publique.

Enfin, l'actualité récente nous rappelle dramatiquement les dangers d'une sur-prescription de 'painkillers' puissants et addictogènes. En effet, quelques jours avant son décès, le chanteur Prince a été hospitalisé pour une overdose à l'oxycodone, dont il était devenu accro (14).

En France, le phénomène n'est pas de même ampleur. Rappelons que la prescription d'oxycodone per capita y est 16 fois moins importante qu'aux Etats-Unis (7). Assez sagement, la prescription d'oxycodone, *jusqu'à il y a peu de temps* (!), restait cantonnée à la douleur cancéreuse même si elle progresse de façon très sensible, là-aussi du fait d'un marketing 'efficace'. En effet, le remboursement des spécialités Oxycontin, Oxynorm et Oxynormoro n'était assuré que dans cette indication.

Globalement, **la prescription des opioïdes forts dans notre pays est loin d'avoir les mêmes conséquences.** Hormis quelques cas de patients devenus accros à des présentations de fentanyl d'action rapide (*Actiq ou Instanyl par exemple*) (8), parfois prescrits hors cancer ou sans traitement de fond associé, **les notifications restent encore à un niveau raisonnable, en dessous du seuil d'alerte.** On peut donc s'étonner de l'opiophobie qui règne depuis quelques années, alimentée par un regard trop appuyé sur ce qui se passe outre-Atlantique et par des firmes qui pensent trouver dans le futur marché des addictions aux opioïdes analgésiques des débouchés pour leurs médicaments de substitution opiacée. Là-aussi, nous avons précédemment analysé ce phénomène (9), souhaitant ne pas arriver (en France) à un recul en matière de prise en charge de la douleur pour cause d'épidémie d'addiction (en Amérique du Nord), où rappelons-le 85% des opioïdes analgésiques produits dans le monde y sont consommés.

Une fois ce contexte analysé et les constats mis sur la table, il nous est apparu complètement **invraisemblable** de voir arriver, en début de cette année 2016, 2 informations incroyables (*au regard des sujets que nous évoquons ici*).

La première, **c'est la décision de la FDA d'élargir la prescription de l'oxycodone**

pour les enfants de 11 à 16 ans (10) ! Alors que chacun sait que le risque addictif est encore plus important à la pré-adolescence et à l'adolescence, comment peut-on permettre la prescription d'un tel médicament, dont on soupçonne par ailleurs, données scientifiques et épidémiologiques à l'appui, le caractère addictif supérieur aux autres opioïdes ? Quel est le poids de la puissante firme Purdue auprès des Autorités de Santé américaine qui permet une décision aussi sidérante ? Il faut rappeler au passage que l'oxycodone subit des variations importantes de son métabolisme (*polymorphisme génétique*) (11), du même ordre que la codéine par exemple, raison pour laquelle cette dernière substance est désormais proscrite pour la douleur sévère de l'enfant. Quels sont les éléments qui ont permis à la firme d'obtenir de la FDA un tel élargissement pour sa prescription ?

La seconde, **en France cette fois, c'est l'élargissement du remboursement aux assurés sociaux des présentations d'oxycodone aux douleurs non-cancéreuses.** Alors que jusqu'à présent, le remboursement ne pouvait survenir que dans le cadre des douleurs cancéreuses, le voici désormais élargi aux douleurs neuropathiques et rhumatologiques, ouvrant la porte à un marché beaucoup plus important pour Mundipharma, qui ne manquera pas de diffuser l'information via ses délégués médicaux, ce qui bien sûr est de 'bonne guerre'. Notons que l'efficacité de l'oxycodone dans les douleurs neuropathiques, contrairement à la légende, n'a pas été démontrée. Il suffit pour s'en convaincre de consulter la Cochrane Review de Gaskell et al. (13).

On dit trop souvent que ce qui se passe aux Etats-Unis finit toujours par arriver en France. Si c'est parfois le cas, c'est loin d'être une règle pour tout, fort heureusement. L'épidémie nord-américaine d'addiction aux opioïdes analgésiques est probablement liée à la conjonction de plusieurs facteurs. Parmi ceux-ci, indéniablement le potentiel addictif de la molécule elle-même, les méthodes de la firme (mises en cause dans la presse américaine (1, 2, 3)) et, bien sûr, l'ouverture du marché à une diffusion la plus large possible du médicament.

Nous pensons que les 2 mesures évoquées dans cet e-dito sont de nature à amplifier aux Etats-Unis un problème déjà bien présent et à contribuer, en France, à en jeter les bases avec un procédé similaire : un accès élargi au marché et une prescription hors-indication douleur cancéreuse. Souhaitons que cette mesure ne soit pas le début d'un mouvement qui rende en France l'oxycodone aussi 'populaire' qu'en Amérique du nord avec les risques potentiels en matière de Santé Publique. Cette fois, on ne pourra pas dire qu'on ne connaissait pas le risque. Il suffit simplement de lire les publications scientifiques et même la presse grand public.

Dr Richard Lopez, Président fondateur du Réseau Toxicomanie des Boucles de Marne

Dr Valeria Martinez, Anesthésiste-spécialiste douleur, Garches

Pr Christophe Lançon, CHRU Marseille

1. <http://theweek.com/articles/541564/how-american-opiate-epidemic-started-by-pharmaceutical-company>

2. http://www.huffingtonpost.com/2014/02/24/heroin-epidemic_n_4790898.html

3. <http://www.cbc.ca/news/canada/oxycontin-marketing-blamed-for-addiction-epidemic-1.1244871>
4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2622774/>
5. http://rvh-synergie.org/images/stories/pdf/e-dito_9.pdf
6. http://rvh-synergie.org/images/stories/pdf/e-dito_4.pdf
7. http://rvh-synergie.org/images/stories/pdf/e-dito_5.pdf
8. <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/ABSTRAL-ACTIQ-EFFENTORA-INSTANYL-PECFENT>
9. http://rvh-synergie.org/images/stories/pdf/e-dito_7.pdf
10. <http://www.webmd.com/children/news/20150814/fda-oks-oxycontin-some-children>
11. <http://www.revmed.ch/rms/2004/RMS-2476/23775>
12. https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=D82B59C1CBCD1F55133D6CF93A500312.tpdila08v_3?cidTexte=JORFTEXT000032393848&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000032393671
13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24956205>
14. <http://www.journaldemontreal.com/2016/04/22/le-mystere-perdure-sur-la-mort-de-prince-1>