

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2021

THESES 2021/TOU3/2026

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue

Par

LOUISE BALAGUÉ

LA CRISE DES OPIOÏDES AUX ETATS-UNIS : ORIGINE,
FAILLES RÉGLEMENTAIRES ET GESTION.
L'EXEMPLE DE L'OXYCONTIN®.

Date de soutenance

Jeudi 17 juin 2021

Directrice de thèse : Dr Émilie JOUANJUS

JURY

Présidente : Pr Anne ROUSSIN

1er assesseur : Astrid GAUDOUIN

2^{ème} assesseur : Émilie JOUANJUS

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	M. CUSSAC	Physiologie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. PARINI A.	Physiologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie	M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	M. VALENTIN A.	Biologie Cellulaire
M. SEGUI B.	Parasitologie		
Mme SIXOU S.	Biochimie		
M.		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires
M. DELCOURT N. Biochimie Mme	ARELLANO C. (*) Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B. Droit Pharmaceutique Mme	AUTHIER H. Parasitologie
M. PUISSET F. Pharmacie Clinique M. BERGE M. (*) Bactériologie - Virologie	Mme BON C. (*) Biophysique
Mme ROUCH L. Pharmacie Clinique Mme BON C. (*) Chimie analytique	M. BOUJILA J. (*) Pharmacie Galénique
Mme ROUZAUD-LABORDE C. Pharmacie Clinique Physiologie	Mme CABOU C. Pharmacie Galénique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*) Biochimie M. BROUILLET F. Bactériologie - Virologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. Immunologie
Mme THOMAS F. (*) Pharmacologie Mme CABOU C. Mme Paratologie	Mme COLACIOS C. Chimie Thérapeutique
	Mme COSTE A. (*) Physiologie
	Mme DERAËVE C. (*) Chimie Thérapeutique
	Mme ECHINARD-DOUIN V. Physiologie
	Mme EL GARAH F. Chimie Pharmaceutique
	Mme EL HAGE S. Chimie Pharmaceutique
	Mme FALLONE F. Toxicologie
	Mme FERNANDEZ-VIDAL A. Toxicologie
	Mme GADEA A. Pharmacognosie
	Mme HALOVA-LAJOIE B. Chimie Pharmaceutique
	Mme JOUANJUS E. Pharmacologie
	Mme LAJOIE-MAZENC I. Biochimie
	Mme LEFEVRE L. Physiologie
	Mme LE LAMER A-C. Pharmacognosie
	M. LE NAOUR A. Toxicologie
	M. LEMARIE A. Biochimie
	M. MARTI G. Pharmacognosie
	Mme MONFERRAN S. Biochimie
	M. SAINTE-MARIE Y. Physiologie
	M. STIGLIANI J-L. Chimie Pharmaceutique
	M. SUDOR J. (*) Chimie Analytique
	Mme TERRISSE A-D. Hématologie
	Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*) Pharmacie Galénique
	Mme VANSTEELENDT M. Pharmacognosie
	Mme WHITE-KONING M. (*) Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)
Mme LARGEAUD L. Immunologie M.	François-Xavier TOUBLET Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F. Pharmacologie	
M. MOUMENI A. Biochimie	
M. PAGES A. Pharmacie Clinique	
Mme SALABERT A.S. Biophysique	
Mme TRIBAUDEAU L. Droit Pharmaceutique	

Remerciements

À ma Présidente du jury,

Madame Anne Roussin, pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver ici, l'expression de mon plus profond respect. Sincères remerciements.

À ma Directrice de thèse,

Madame Émilie Jouanjus pour avoir accepté de diriger ma thèse dans un emploi du temps déjà très chargé. Votre disponibilité, l'intérêt porté à mon sujet et vos nombreux retours m'ont permis d'approfondir mon travail. Veuillez trouver ici, l'expression de mes remerciements les plus sincères.

À Astrid Gaudouin,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Je garde un excellent souvenir de mon stage au sein des laboratoires Pierre Fabre et c'est un véritable plaisir de pouvoir te compter comme membre de ce jury.

À ma famille,

Et tout particulièrement à mes parents, mes sœurs et mon frère, pour m'avoir encouragée et soutenue tout au long de mes études. Merci papa et maman d'avoir pris le temps de relire ce travail, j'ai failli le regretter mais finalement vos retours étaient un peu pertinents !

À mes amis,

À Yoko et Zoé pour tout (and I mean everything). À Ariane pour les prochains déjeuners dominicaux à la villa. À Roxane pour les après-midi thèses plus arrosées que studieuses. À Marie pour le soutien sans faille. À Lucas pour le présent et le futur. À Clémence, Joséphine, Marielle, Lise, Amélie, Marie, Zélie, Sandrine et encore bien d'autres merci, merci, merci.

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES.....	5
TABLE DES FIGURES	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION.....	11
PREMIÈRE PARTIE : LES ORIGINES DE LA CRISE.....	14
I. LES OPIOÏDES.....	15
A. LE SYSTÈME OPIOÏDE ENDOGÈNE.....	15
B. LES OPIOÏDES NATURELS	16
1. <i>La morphine</i>	17
2. <i>La codéine</i>	18
C. LES OPIOÏDES SEMI-SYNTHÉTIQUES	19
1. <i>L'oxycodone</i>	19
2. <i>L'hydrocone</i>	19
3. <i>La dihydrocodéine</i>	19
4. <i>L'héroïne</i>	19
D. LES OPIOÏDES SYNTHÉTIQUES.....	20
1. <i>Le fentanyl</i>	20
2. <i>Le tramadol</i>	20
3. <i>La buprénorphine</i>	21
E. LES OPIOÏDES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR	21
1. <i>L'expression de la douleur</i>	21
2. <i>Les mécanismes de la douleur</i>	22
a. <i>La douleur périphérique par excès de nociception</i>	23
b. <i>La douleur neuropathique</i>	23
c. <i>La douleur psychogène</i>	23
3. <i>Douleur aiguë et douleur chronique</i>	23
a. <i>La douleur chronique cancéreuse – DCC</i>	24
b. <i>La douleur chronique non cancéreuse - DCNC</i>	24
F. PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR.....	25
1. <i>Prise en charge de la douleur de l'adulte par excès de nociception</i>	25
2. <i>Prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse (DCNC) de l'adulte</i>	26
G. LA SURDOSE.....	28
1. <i>La naloxone</i>	28

2.	<i>La méthadone</i>	29
II.	UNE CRISE EN TROIS TEMPS	31
A.	PREMIÈRE ÉTAPE : L'ÉLARGISSEMENT DES PRESCRIPTIONS	31
1.	<i>L'utilisation de données de commercialisation (marketing data)</i>	32
2.	<i>L'augmentation du nombre de représentants commerciaux</i>	32
3.	<i>Augmentation des bonus des représentants commerciaux</i>	33
4.	<i>Offrir des coupons de prescription</i>	33
5.	<i>Modifier la place de l'OxyContin® dans la stratégie thérapeutique</i>	34
6.	<i>Présentation erronée du risque d'addiction</i>	35
B.	DEUXIÈME ÉTAPE : L'ACCROISSEMENT DE L'UTILISATION NON MÉDICALE DES OPIOÏDES.....	37
1.	<i>Un nouveau profil de consommateurs</i>	37
2.	<i>Le mésusage et la dépendance</i>	40
C.	TROISIÈME ÉTAPE : LA DIVERSIFICATION DE LA CONSOMMATION ET LES SURDOSES.....	46
1.	<i>L'arrivée du fentanyl</i>	46
2.	<i>Morphine et héroïne</i>	47
	DEUXIÈME PARTIE : LES FAILLES RÉGLEMENTAIRES DU SYSTÈME AMÉRICAIN	52
I.	LES FAILLES RÉGLEMENTAIRES AU SEIN DE LA FDA	53
A.	L'AUTORITÉ DE SANTÉ : LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA).....	53
1.	<i>La Réglementation : le Federal Food, Drug & Cosmetic Act (FD&C Act)</i>	53
2.	<i>La démonstration de la sécurité et de l'efficacité de l'OxyContin®</i>	55
3.	<i>L'étiquetage des médicaments sur ordonnance aux États-Unis (the labeling)</i>	56
a.	Fair Packagind and Labeling Act	56
b.	Package insert et Patient Package Insert.....	56
c.	Consumer Medication Information (CMI)	57
4.	<i>Le labeling de l'OxyContin® : des avertissements insuffisants sur le risque d'addiction</i>	58
5.	<i>Une modification toujours trompeuse</i>	59
6.	<i>Objectif d'élargir l'indication d'utilisation à l'arthrose</i>	61
7.	<i>Des relations étroites entre les autorités et les laboratoires</i>	62
B.	L'ACTIVITÉ PROMOTIONNELLE DES MÉDICAMENTS SUR ORDONNANCE AUX ÉTATS-UNIS	63
1.	<i>The Office of Prescription Drug Promotion (OPDP)</i>	63
2.	<i>Le pouvoir coercitif de la FDA : les Advisory Action Letter</i>	65
3.	<i>Les différents types de matériel promotionnel des médicaments sur ordonnance</i>	66
a.	Product claim – Allégation du produit.....	66
b.	Reminder - Rappel	66
c.	Institutional Ad – Publicité institutionnelle	66
d.	Help-seeking and Disease awareness – Recherche d'aide et sensibilisation à la pathologie	67
e.	Coming soon – Bientôt disponible.....	67

4.	<i>La publicité directe pour les médicaments (Direct-To-Consumer Pharmaceutical advertising)</i>	67
a.	L'assouplissement des règles	68
b.	Les difficultés de la FDA dans la maîtrise de la publicité	69
II.	DIRECT-TO-CONSUMER PHARMACEUTICAL ADVERTISING : L'EXEMPLE DE L'OXYCONTIN®	71
A.	PARTNERS AGAINST PAIN	71
B.	« I'VE GOT MY LIFE BACK »	72
C.	LA DÉSINFORMATION PLANIFIÉE.....	75
D.	2003 : LA WARNING LETTER DE LA FDA POUR UNE CAMPAGNE PUBLICITAIRE DÉSÉQUILBRÉE	76
	TROISIÈME PARTIE : LA GESTION DE LA CRISE	80
I.	LA GESTION GOUVERNEMENTALE DE LA CRISE	81
A.	UNE ORGANISATION FÉDÉRALE	81
1.	<i>Trois types de pouvoir</i>	81
2.	<i>Les années Obama : la loi CARA</i>	83
3.	<i>Le choix controversé de l'état d'urgence sanitaire</i>	84
B.	THE PRESIDENT'S COMMISSION ON COMBATING DRUG ADDICTION AND THE OPIOID CRISIS	86
1.	<i>Les subventions fédérales</i>	86
2.	<i>La prévention de la dépendance aux opioïdes</i>	87
3.	<i>Le traitement de la dépendance aux opioïdes, surdoses et guérison</i>	87
4.	<i>Recherche et Développement</i>	87
II.	LA GESTION DE LA FDA	89
A.	LE RISK EVALUATION MITIGATION STRATEGY (REMS)	89
B.	OPIOID REMS DE 2009 À 2018 : ENTRE RÉUNIONS ET DÉCISIONS.....	89
C.	THE BAD AD PROGRAM	92
D.	THE ABUSE-DETERRENT PROGRAM	93
III.	LA GESTION ETATIQUE : STATE VS PURDUE PHARMA	95
A.	2001 : STATE OF WEST VIRGINIA VERSUS PURDUE PHARMA.....	95
B.	2007 : STATE OF KENTUCKY VERSUS PURDUE PHARMA	96
C.	2007 : LE LABORATOIRE PURDUE PHARMA PLAIDE COUPABLE	97
D.	2019 : PURDUE PHARMA DÉPOSE LE BILAN	97
E.	2021 : VERS LA RESOLUTION DES LITIGES ?.....	99
	CONCLUSION	101
	BIBLIOGRAPHIE	103

Table des figures

Figure 1 : Mécanisme d'action de l'activation des récepteurs opioïdes.....	16
Figure 2 : Mécanisme d'action des Récepteurs Couplés à la Protéine G (RCPG).	17
Figure 3 : 17-méthyl-7,8-didéshydro-4,5 α -époymorphinan-3,6 α -diol.....	18
Figure 4 : 3-méthylmorphine ou (5 α ,6 α)-7,8-didéshydro-4,5-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-ol.....	18
Figure 5 : (1R, 2R) 2-(diméthylamino)méthyl-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexanol	21
Figure 6 : : Les 3 paliers d'antalgiques selon l'Organisation Mondiale de la Santé.....	26
Figure 7 : Dépendances aux opioïdes (Traitement de substitution) selon le VIDAL Recos....	29
Figure 8 : La "Rust Belt" aux États-Unis.	38
Figure 9 : Taux de cas d'hépatites C reportés selon le sexe aux États-Unis de 2002 à 2017... 43	
Figure 10 : Taux de vente d'opioïdes antalgiques forts, taux de morts par overdose et taux d'admission dans centre de traitement des addictions de 1999 à 2010 aux États-Unis.	45
Figure 11 : États ayant légalisé l'usage récréatif et/ou médical du cannabis.	48
Figure 12 : Nombre de décès par rapport au type d'opioïde consommé de 1999 à 2017 aux États-Unis.....	50
Figure 13 : Organisation des différents bureaux découlant du CDER (111).	64
Figure 14 : Tendances en matière d'application par la FDA de la loi régulant la promotion des médicaments sur ordonnance de 1997 à 2006 (118).	70
Figure 15 : Niveaux d'OxyContin® dans le sang. Extrait de la vidéo promotionnelle de Purdue Pharma.....	74
Figure 16 : Les 50 États des États-Unis d'Amérique.	81
Figure 17 : L'organisation du pouvoir aux États-Unis.....	82

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CARA : Comprehensive Addiction and Recovery Act
CDC : Center for Disease Control and prevention
CDER : Center for Drug Evaluation and Research
CFR : Code of Federal Regulation
CIM : Classification Internationale des Maladies
CMI : Consumer Medication Information
DCC : Douleur Chronique Cancéreuse
DCNC : Douleur Chronique Non Cancéreuse
DEA : Drug Enforcement Administration
DHHS : Department of Health and Human Services
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders
DTCPA : Direct-To-Consumer Pharmaceutical Advertising
EN : Échelle Numérique
EVA : Échelle Visuelle Analogique
FDA : Food and Drug Administration
FDAAA : Food and Drug Administration Amendments Act
FD&C Act : Federal Food , Drug, and Cosmetic Act
HAS : Haute Autorité de Santé
IASP : International Association for the Study of Pain
JAMA : Journal of the American Medical Association
LI : Libération Immédiate
LP : Libération Prolongée
MSO : Médicament de Substitution de la dépendance aux Opiïdes
NIDA : National Institute on Drug Abuse
NVSS : National Vital Statistics System
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OPDP : Office of Prescription Drug Promotion
OPRC : Opioid Policy Research Collaborative
PDMP : Prescription Drug Monitoring Program
PI : Package Insert
PPI : Patient Package Insert
RCPG : Récepteur Couplé aux Protéines G
SAN : Syndrome d'Abstinence Néonatale
SFETD : Société Française d'Étude et Traitement de la Douleur
SAMHSA : Substance Abuse and Mental Health Services Administration
TSO : Traitement de Substitution de la dépendance aux Opiïdes
REMS : Risk Evaluation and Mitigation Strategies

Introduction

Les opioïdes représentent une famille de substances psychotropes d'origines naturelles (obtenues de l'opium), synthétiques ou semi-synthétiques. L'usage répété des opioïdes peut entraîner un risque de dépendance et la consommation abusive peut entraîner une surdose. De 1999 à 2019, près de 500 000 Américains sont décédés d'une surdose liée aux opioïdes. En conséquence de quoi, la mortalité par abus d'analgésiques antidouleur constitue aujourd'hui un problème majeur de santé publique.

Cette épidémie de dépendance et de surdose est singulière de par le contexte légal dans lequel elle a démarré et de par le profil des personnes devenues dépendantes. C'est une véritable épidémie à cause de l'augmentation rapide de l'utilisation des antalgiques opioïdes associée à l'augmentation du nombre de décès par overdose. Ce n'est que plus tard que l'on a pu observer les conséquences dévastatrices de cette crise notamment par l'augmentation de l'abus d'opioïdes, l'incidence croissante des syndromes d'abstinence néonatale et la recrudescence des maladies infectieuses telles que le VIH (Virus d'Immunodéficience Humaine) ou l'hépatite C à cause de la consommation de drogues injectables.

Cette crise peut s'expliquer à la fois par une hausse des demandes de prise en charge de la douleur, mais aussi par une véritable stratégie commerciale d'augmentation de l'offre de médicaments opioïdes par les laboratoires pharmaceutiques et enfin par certaines failles réglementaires propres au modèle américain. Débutée dans les années 90, la crise n'a éclaté au grand jour que plusieurs années après et les réponses publiques se sont fait attendre dans un contexte de système fédéral nécessitant alors des initiatives étatiques.

Alors, comment une telle crise a-t-elle pu voir le jour aux États-Unis ? Existe-t-il des failles dans le système américain ? Le laboratoire Purdue Pharma à l'origine de la commercialisation de la spécialité OxyContin® est-il coupable ou a-t-il profité d'un système défaillant ?

Cette thèse a pour premier objectif de traiter des opioïdes et de leur place dans la prise en charge de la douleur afin de dresser un état des lieux en trois temps des caractéristiques et des origines de la crise (Partie 1). Nous verrons, dans un deuxième temps, la part de responsabilité imputée aux autorités de santé via deux points que sont l'étiquetage et l'activité promotionnelle des médicaments dans le contexte de la commercialisation de la spécialité OxyContin® (Partie 2). Enfin, nous examinerons les solutions mises en place pour faire face à la crise avec les mesures prises aux niveaux fédéral, sanitaire et étatique (Partie 3).

PREMIÈRE PARTIE : LES ORIGINES DE LA CRISE

I. LES OPIOÏDES

Les opioïdes regroupent l'ensemble des substances d'origine naturelle ou de synthèse qui agissent sur les récepteurs opioïdes. Les peptides opioïdes endogènes et les récepteurs opioïdes sont très largement présents dans les structures cérébrales du circuit de la récompense (1). Un grand nombre d'étude s'accorde à relier le rôle du système opioïde dans les effets addictifs induits par de nombreuses drogues (2). Les opioïdes sont classés en 3 catégories : naturels, semi-synthétiques et synthétiques.

A. LE SYSTÈME OPIOÏDE ENDOGÈNE

Le système opioïde endogène est constitué de peptides opioïdes et de récepteurs opioïdes μ (mu), δ (delta) et κ (kappa). Ces récepteurs appartiennent à la super famille des récepteurs couplés à la protéine G (RCPG), constitués de sept hélices transmembranaires. Les récepteurs opioïdes sont composés de trois boucles extracellulaires permettant la spécificité de liaison et de trois boucles intracellulaires couplés à des protéines Gi/Go induisant la signalisation moléculaire intracellulaire (1).

L'activation des récepteurs par des agonistes opioïdes induit des effets inhibiteurs : la diminution de la synthèse d'AMPc associée à la diminution de l'activité des canaux Ca^{2+} voltage-dépendant et à l'ouverture des canaux K^+ (Figure 1) (3).

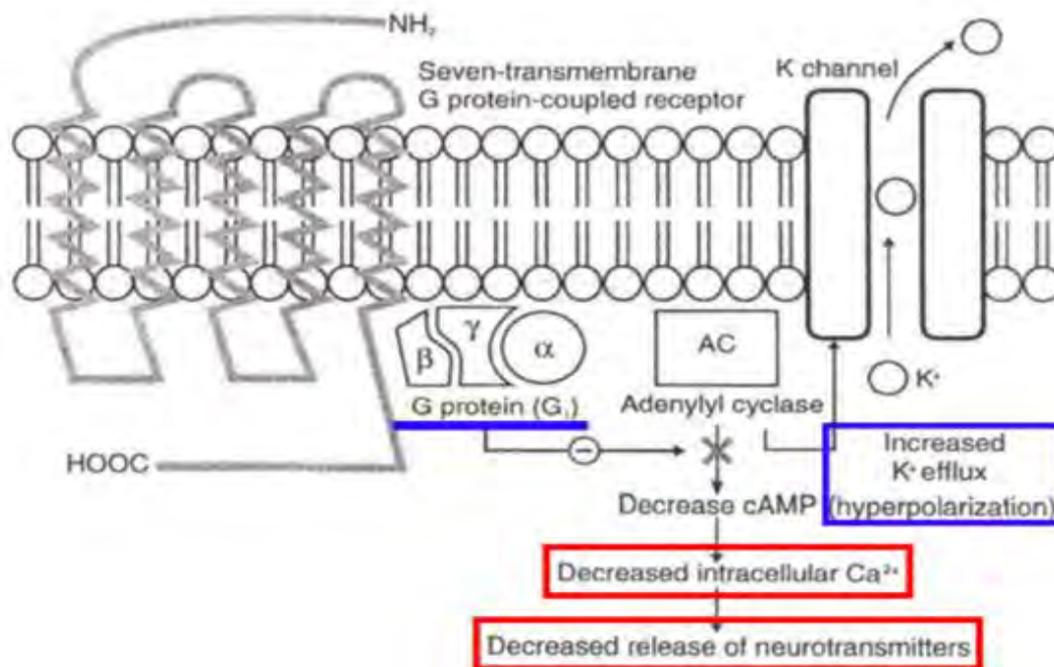


Figure 1: Mécanisme d'action de l'activation des récepteurs opioïdes.

Les peptides opioïdes endogènes ont une affinité différente pour chaque type de récepteur opioïde. Il existe trois types principaux de ligands endogènes : les enképhalines relativement sélectives des récepteurs δ , les endorphines qui se lient avec les récepteurs μ et les dynorphines hautement sélectives pour les récepteurs μ . Chaque opioïde a un profil d'affinité spécifique vis-à-vis de ces récepteurs et chaque catégorie de récepteur a une distribution qui lui est propre. Ainsi, à chaque type de récepteur sont reliés un type d'effet et des voies de transduction propres.

Il existe trois possibilités d'interaction des opioïdes exogènes avec leurs récepteurs. Les agonistes pleins tels que la morphine imitent et exercent une action physiologique similaire aux opioïdes endogènes. Les antagonistes (ex : la naloxone) bloquent le récepteur et l'inhibent. Les agonistes partiels (ex : la buprénorphine) ont une efficacité limitée même si l'on augmente les doses.

B. LES OPIOÏDES NATURELS

Les opioïdes naturels sont extraits du suc de la capsule de pavot. Le pavot à opium (aussi connu sous le nom de *Papaver somniferum*) est une plante issue de la famille des papavéracées. Le fruit renferme une capsule renflée et cloisonnée qui est incisée avant maturité afin de recueillir le suc qui constitue l'opium (4). Les principaux alcaloïdes de l'opium sont la morphine et la codéine.

1. La morphine

Depuis le III^{ème} millénaire avant Jésus Christ, l'opium est connu et utilisé pour la pratique médicale mais ce n'est qu'en 1804 que la morphine a été découverte. Il s'agit d'un agoniste plein des récepteurs opioïdes, en particulier μ , présents au niveau de la moelle épinière et de différents centres nerveux supra-médullaires.

Elle exerce un effet inhibiteur sur la transmission de l'influx douloureux. En effet, en se fixant sur le récepteur, la sous-unité alpha de la protéine G hydrolyse le GDP auquel elle est couplée par un GTP. La sous-unité alpha se libère et engendre la production de seconds messagers par une réaction en cascade (5).

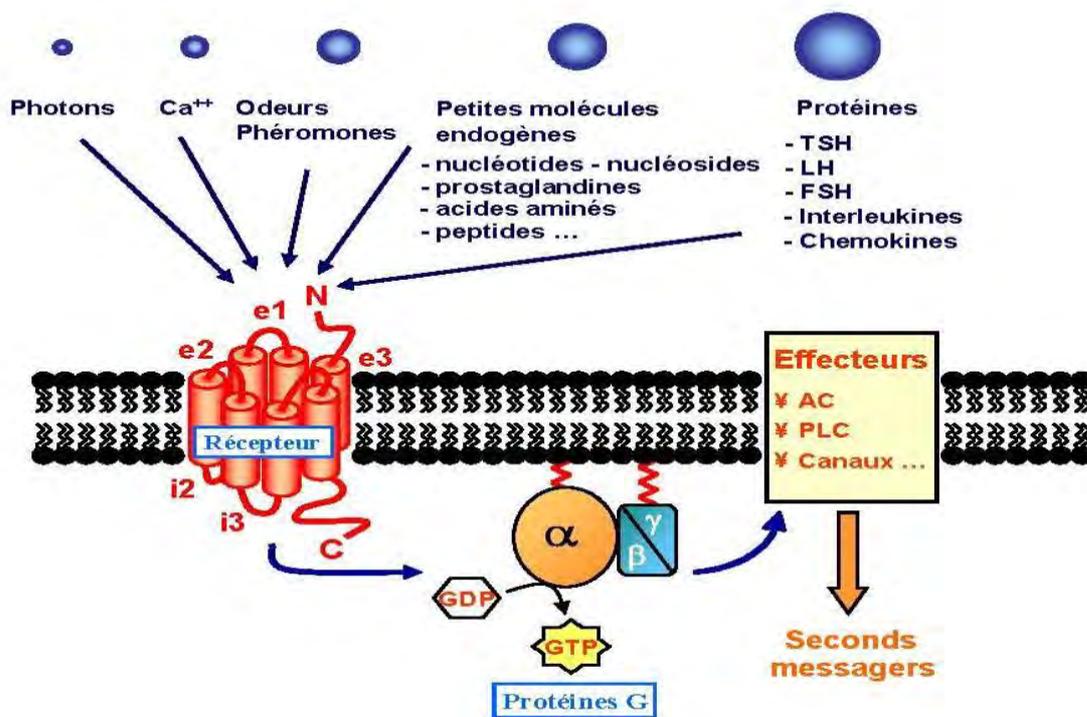


Figure 2 : Mécanisme d'action des Récepteurs Couplés à la Protéine G (RCPG).

Le rôle d'agoniste de la morphine entraîne d'autres propriétés pharmacologiques à l'origine d'effets indésirables. De par son action sur les récepteurs μ , elle provoque une constipation par modification du transit gastro-intestinal, un effet dépressif sur la fonction respiratoire, un myosis (diminution du diamètre de la pupille) ainsi que des nausées et vomissements.

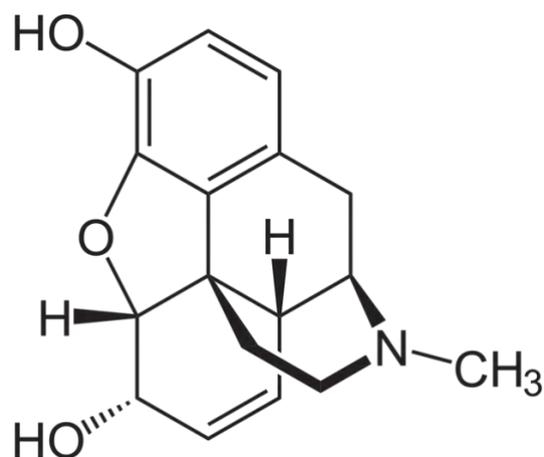


Figure 3 : 17-méthyl-7,8-didéshydro-4,5α-époxy-morphinan-3,6α-diol

2. La codéine

La codéine est un alcaloïde opioïde contenu dans le pavot somnifère et présent sous la forme d'une base dans l'opium. La déméthylation de la morphine permet l'obtention de la codéine. La synthèse de codéine à partir de la morphine est parfois réalisée assez facilement dans des laboratoires clandestins.

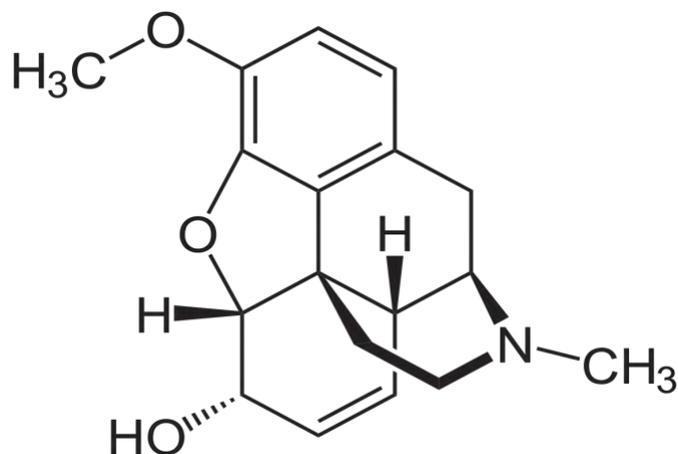


Figure 4 : 3-méthylmorphine ou (5α,6α)-7,8-didéshydro-4,5-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-ol

En prise orale, la codéine subit un effet de premier passage hépatique et est transformée par le CYP2D6 en morphine par déméthylation à hauteur de 10%. Le CYP2D6 présente un fort polymorphisme génétique entraînant une variabilité inter-individuelle car les métaboliseurs rapides s'exposeront à des risques de surdose, à l'inverse des métaboliseurs lents qui risquent d'avoir un traitement inefficace (6).

C. LES OPIOÏDES SEMI-SYNTHÉTIQUES

Les opioïdes semi-synthétiques sont obtenus par modification de la structure chimique des opioïdes naturels. On retrouve l'oxycodone, l'hydrocodone et la dihydrocodéine. Ces opioïdes constituent les principes actifs de médicaments indiqués pour le traitement des douleurs modérées à sévères.

1. L'oxycodone

L'oxycodone est dérivée d'un alcaloïde polysynthétique de l'opium : la thébaïne. C'est un agoniste opioïde pur des récepteurs morphiniques et son action antalgique est similaire à celle de la morphine (7). Dans la spécialité OxyContin® commercialisée par le laboratoire Purdue Pharma aux États-Unis, le chlorhydrate d'oxycodone est présenté en comprimés à libération prolongée (8). Ce laboratoire est au cœur de la crise des opioïdes comme nous le verrons par la suite.

2. L'hydrocone

L'hydrocodone est dérivée de la codéine et de la thébaïne. C'est un analgésique et un antitussif qui s'administre à des doses 1,5 fois plus élevées que la morphine. 15mg d'hydrocodone correspondent à 10mg de morphine.

3. La dihydrocodéine

La dihydrocodéine est un agoniste opioïde pur dérivé de la codéine. La structure chimique diffère de la codéine par une saturation de la liaison 7,8. Elle possède des effets psychotropes narcotiques tels que la sédation ou l'euphorie plus marqués et plus importants que ceux de la codéine car une certaine quantité de dihydrocodéine est transformée par le foie en dihydromorphine qui a une plus grande biodisponibilité.

4. L'héroïne

L'héroïne est un opioïde semi-synthétique obtenu par acétylation de la morphine et pour lequel la dépendance physique entraînée est très importante. C'est un stupéfiant qui peut être injecté, « sniffée » ou inhalé par le consommateur. Elle procure un sentiment de bien-être immédiat.

D. LES OPIOÏDES SYNTHÉTIQUES

Les opioïdes synthétiques sont des substances psychotropes de synthèse qui possèdent des propriétés agonistes opioïdes mais qui ne dérivent pas de la même structure chimique.

1. Le fentanyl

Le fentanyl est un analgésique opioïde, dérivé de la phénylpipéridine, qui interagit principalement sur les récepteurs opioïdes μ du cerveau, de la moelle épinière et des muscles lisses. Il présente un effet analgésique rapide environ 100 fois plus puissant que celui de la morphine (9). Il est utilisé dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse, des analgésies postopératoires, des anesthésies, des douleurs chroniques intenses et des neuroleptanalgies. La concentration minimale efficace de fentanyl et la concentration provoquant des réactions indésirables augmentent avec le développement d'une accoutumance. La tendance au développement d'une tolérance pharmacologique est extrêmement variable suivant les individus.

2. Le tramadol

Le tramadol est un agoniste des récepteurs opioïdes avec une action analgésique supplémentaire par son action inhibitrice de la recapture de noradrénaline et l'augmentation de la libération de la sérotonine (10). On le retrouve parfois associé au paracétamol. C'est un opioïde de synthèse non naturel et donc entièrement synthétisé en laboratoire.

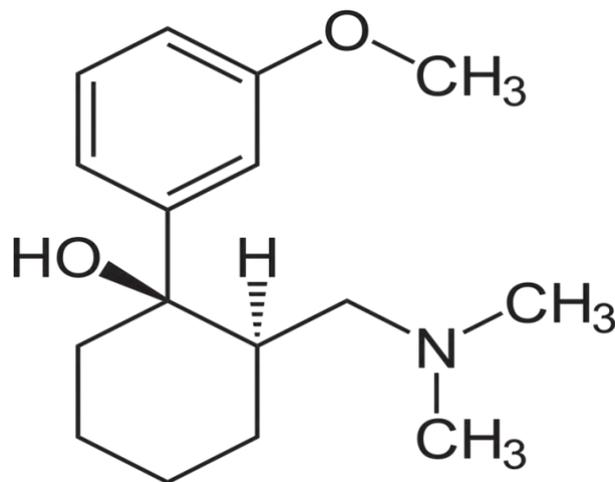


Figure 5 : (1R, 2R) 2-(diméthylamino)méthyl-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexanol

3. La buprénorphine

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ et κ . En thérapeutique, la buprénorphine est un antalgique de palier 3 mais également et surtout un médicament de substitution indiqué dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes (MSO). Dans cette dernière indication, la buprénorphine est présentée seule ou en association avec un antagoniste opioïde (ex : la naloxone).

E. LES OPIOÏDES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

Selon la définition officielle de l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à, ou ressemblant à celle associée à, une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes impliquant une telle lésion (11). »

1. L'expression de la douleur

La douleur est une donnée subjective et individuelle. Même en l'absence de comportements douloureux visibles ou de plaintes, un malade peut avoir mal (12). Ainsi, la douleur repose, en partie, sur le ressenti du patient et cela la rend difficile à qualifier et à quantifier car il n'y a pas de parallélisme entre l'intensité de la douleur et l'importance de la lésion. Seul celui qui a mal peut parler de sa douleur.

L'expression verbale de la douleur est le mode d'expression le plus efficace afin d'attirer l'attention d'autrui. Dès la naissance, l'enfant n'ayant pas l'usage de la parole va crier, gémir ou pleurer mais c'est un comportement que l'on retrouve également chez l'adulte lorsque la douleur est considérée comme intolérable. Le soignant doit être à l'écoute de la description et de l'expression de la douleur par le patient puisqu'elle va l'orienter sur la prise en charge. L'entretien et l'écoute accordés au patient font partie de la démarche de traitement et la qualité de cette écoute est le début du processus thérapeutique.

L'expression non verbale de la douleur se caractérise par un ensemble de signes corporels venant renforcer la plainte. On retrouve le regard, une posture de tension ou encore des mimiques. Un regard « accrocheur » ou « demandeur » peut caractériser une souffrance, au même titre qu'un patient recroquevillé ou un rictus permanent. À l'écoute il faut alors associer l'observation.

La douleur est donc un phénomène pluridimensionnel comprenant une composante sensorielle, comportementale, émotionnelle et cognitive. La composante sensorielle représente l'ensemble des mécanismes neurophysiologiques permettant le décodage du message nociceptif (13). La composante comportementale représente l'ensemble des manifestations verbales ou non verbales observées chez la personne qui souffre. La composante émotionnelle explique le ressenti désagréable, pénible mais aussi parfois insupportable de la douleur. Elle participe à la majoration de la sensation douloureuse. Enfin, la composante cognitive influence le seuil de tolérance à la douleur, le type et la formulation de la plainte et les attentes envers les soignants puisque la douleur sera vécue de différentes façons en fonction des parcours de vie, de la culture, des croyances, de l'éducation et du contexte social (14).

2. Les mécanismes de la douleur

Différents mécanismes de la douleur peuvent co-exister chez un même patient simultanément ou, le plus souvent, survenir à différentes étapes de sa maladie douloureuse. La physiopathologie de la douleur est complexe car il existe une multiplicité de structures neurologiques impliquées.

a. La douleur périphérique par excès de nociception

La douleur par excès de nociception est provoquée par la stimulation excessive des récepteurs nociceptifs périphériques. Ces nocicepteurs sont des récepteurs sensitifs périphériques que l'on retrouve dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires ainsi que dans les parois des viscères. Ils sont aussi appelés les récepteurs périphériques de la douleur. Cette stimulation excessive peut être due à une lésion tissulaire, à un processus inflammatoire ou ischémique ou encore mécanique (une fracture par exemple). Les messages nociceptifs sont ensuite véhiculés dans les nerfs par différentes fibres : myélinisées (fibres A δ) et non myélinisées (fibres C) (15).

b. La douleur neuropathique

Elle est due à une altération du système nerveux soit au niveau périphérique (nerf, racine) ou central (moelle, tronc cérébral, encéphale). Il semblerait qu'elle résulte d'un déséquilibre entre les influences des fibres afférentes inhibitrices qui ne joueraient plus leur rôle de contrôle inhibiteur au profit des fibres excitatrices (16).

Un traumatisme, l'amputation d'un membre ou certaines maladies telles que le zona ou le diabète peuvent en être à l'origine. Elles sont d'un type particulier différent des douleurs par excès de nociception : le patient va par exemple décrire des sensations de brûlures, des paresthésies ou des décharges électriques. Elles sont très difficiles à supporter et entraînent un fort retentissement émotionnel avec des difficultés de sommeil, de l'anxiété ou encore des débuts de syndrome dépressif.

c. La douleur psychogène

C'est une douleur qui est uniquement ou principalement causée par des facteurs psychologiques, émotionnels ou comportementaux. On est dans le champ du psychosomatique, de la douleur « fonctionnelle » où l'on ne retrouve pas de cause organique mais un tableau de facteurs psychologiques pouvant expliquer la douleur physique ressentie (17).

3. Douleur aiguë et douleur chronique

La douleur aiguë est de courte durée (disparaît en quelques heures ou quelques semaines) et elle est due à une cause précise (connue ou non). C'est la douleur « événement », à laquelle on appliquera un traitement étiologique. Ce sont par exemple des douleurs provoquées par des soins externes ou une douleur « signal d'alarme » provoquée par une tumeur (18).

Une douleur est qualifiée de chronique lorsqu'elle dure depuis au moins trois mois malgré un traitement approprié ; une douleur persistante ou récurrente accompagnée d'une altération significative et durable du statut fonctionnel. Le psychologue clinicien Sternbach avance que la douleur chronique « détruit physiquement, psychologiquement et socialement ». En effet, elle peut modifier l'ensemble du comportement de l'individu et avoir des conséquences importantes sur la qualité de vie telles que la perte d'autonomie, l'isolement ou des difficultés professionnelles et personnelles (19).

On distingue 2 grandes catégories : les douleurs chroniques cancéreuses (DCC) et les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC). Cette distinction est importante afin de définir la place des opioïdes dans la prise en charge de la douleur chronique.

a. La douleur chronique cancéreuse – DCC

La douleur chronique cancéreuse est largement dominée par la conséquence de l'envahissement des tissus par les cellules néoplasiques. Certains traitements peuvent la provoquer comme une chirurgie ou la radiothérapie. La douleur peut aussi provenir des gestes médicaux, des soins procurés ou des examens effectués : pose d'un cathéter veineux ou mise en place d'une sonde vésicale par exemple (20).

b. La douleur chronique non cancéreuse - DCNC

La douleur chronique non cancéreuse est définie comme une douleur modérée à sévère présente depuis plus de trois à six mois. La prise en charge doit être multimodale et pluridisciplinaire en incluant des traitements médicamenteux et des mesures non pharmacologiques telles que l'éducation thérapeutique.

F. PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

1. Prise en charge de la douleur de l'adulte par excès de nociception

D'après VIDAL Recos : Douleur de l'adulte. Mise à jour le jeudi 19 novembre 2020.

L'évaluation de la douleur permet de définir la stratégie thérapeutique à suivre. Il existe trois types d'échelles permettant de mesurer l'intensité de la douleur : l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle verbale simple (EVS) et l'échelle numérique (EN). Elles sont faciles à utiliser et permettent au patient de définir rapidement un score correspondant à l'intensité de sa douleur (21).

Dans le cadre des douleurs de l'adulte par excès de nociception, un traitement antalgique selon l'intensité de la douleur est préconisé. Les antalgiques de palier 1 sont utilisés en première intention. Pour les douleurs faibles à modérées le paracétamol, l'aspirine ou encore les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibiteurs réversibles des cyclooxygénases COX 1 et COX 2 peuvent être utilisés. Dans le cadre des douleurs modérées à intenses, il est recommandé d'associer un antalgique de palier 1 avec un antalgique de palier 2 tel que la codéine, la dihydrocodéine ou le tramadol.

Enfin, pour les douleurs intenses à très intenses, six opioïdes forts à visée antalgique sont actuellement disponibles en France : la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la morphine, l'oxycodone (principe actif de l'OxyContin®) et la péthidine. Seule la morphine est indiquée dans les douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

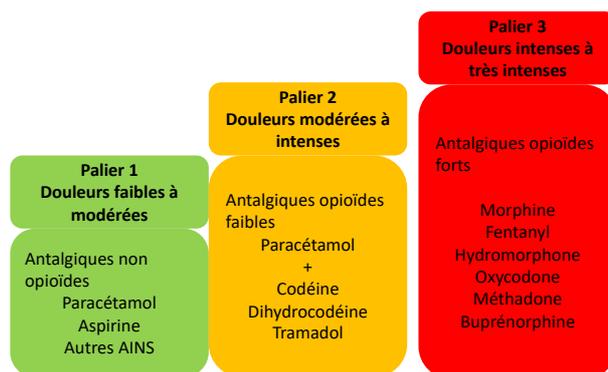


Figure 6 : Les 3 paliers d'antalgiques selon l'Organisation Mondiale de la Santé

2. Prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse (DCNC) de l'adulte

Les opioïdes forts sont prescrits dans le traitement des douleurs chroniques nociceptives d'origine cancéreuse. En revanche, leur place dans la stratégie thérapeutique du traitement des douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) doit être évaluée au cas par cas afin de ne pas utiliser un médicament qui pourrait être, soit inefficace soit provoquer des effets indésirables délétères voire entraîner le patient vers un état de dépendance physique et/ou psychique (22). La prise en charge des DCNC doit être globale et un traitement pharmacologique seul n'est pas suffisant. Des moyens non médicamenteux sont également à considérer.

Il est d'abord nécessaire de caractériser le type de douleur afin d'y associer le traitement adéquat. Nous avons vu précédemment la prise en charge de la douleur par excès de nociception en fonction de l'intensité de la douleur et conformément aux paliers de l'OMS. Dans le cas de la douleur neuropathique (23), le traitement est basé sur des médicaments différents de ceux utilisés dans le cadre de la douleur par excès de nociception car le mécanisme douloureux est différent. On retrouve les antidouleurs tricycliques (ex : amitriptyline) ou les antiépileptiques tels que la gabapentine ou la prégabaline.

Les antidépresseurs sont également préconisés et certains ont également obtenu l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans le cadre des douleurs neuropathiques diabétiques périphériques par exemple, c'est le cas de la duloxétine. On retrouve également l'usage d'antidépresseurs en hors AMM tels que la venlafaxine.

La prise en charge des DCNC doit être évaluée en tenant compte des facteurs somatiques, psychologiques et socio-professionnels et le recours aux opioïdes forts doit être un traitement de deuxième intention. Il faut avant tout identifier la cause somatique, s'assurer que la douleur n'est pas suffisamment calmée par les traitements étiologiques et que les traitements antalgiques symptomatiques ne sont pas efficaces même s'ils sont correctement prescrits et suivis.

Les médicaments opioïdes ne sont donc pas recommandés dans la prise en charge des DCNC. Cependant, les opioïdes forts ayant l'AMM dans les douleurs intenses à très intenses peuvent théoriquement être utilisés sous certaines conditions et restrictions dans un encadrement strict, pour la plus courte durée possible et en privilégiant la voie orale. C'est le cas en traitement de dernier recours des douleurs rebelles de l'arthrose de la hanche, du genou ou de la lombalgie chronique après échec des autres mesures médicamenteuses. En revanche, la HAS (Haute Autorité de Santé) considère que les médicaments opioïdes n'ont pas leur place dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques tels que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite puisque leur intérêt clinique est insuffisant (24). De plus, les opioïdes forts ne sont pas recommandés dans la fibromyalgie et les céphalées primaires.

Selon la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD), en l'absence d'amélioration de la douleur, il est fortement déconseillé de poursuivre le traitement des opioïdes forts au-delà de trois mois. Il est également recommandé de ne pas prescrire des doses supérieures à 150mg d'équivalent morphine et les formes de fentanyl transmuqueux sont à proscrire (25).

Le choix de la forme galénique sera déterminé par le rythme de la douleur. En effet, la libération prolongée (LP) sera indiquée pour une douleur quotidienne intense et permanente, à l'inverse de la libération immédiate (LI) plus adaptée à des douleurs intermittentes. Les posologies doivent être augmentées progressivement en recherchant le meilleur rapport bénéfice/effets indésirables.

Une consultation de suivi tous les 28 jours est nécessaire afin d'évaluer le traitement et de l'adapter au cas par cas (26). L'arrêt du traitement doit être progressif pour éviter un syndrome de sevrage. La diminution de posologie peut être réalisée par une diminution maximale de 1/3 de la dose précédente soit chaque jour soit chaque semaine si le traitement est au long cours.

G. LA SURDOSE

Aussi connue sous le terme « d'overdose », la surdose correspond à la prise, accidentelle ou non, d'un produit en quantité supérieure à la dose limite supportable par l'organisme pouvant aller jusqu'à la mort du sujet. Le surdosage de morphine est une urgence médicale grave (27). Les symptômes associés sont, entre autres, une hypothermie, une hypotension et une dépression respiratoire rapide pouvant évoluer vers une dépression cardio-respiratoire généralisée.

Dans le cas d'une overdose aux opioïdes, l'administration d'un antagoniste des récepteurs opioïdes tel que la naloxone par voie intra veineuse (d'autres voies sont également possibles) est l'antidote spécifique.

1. La naloxone

La naloxone est un antagoniste pur et spécifique des morphinomimétiques sans effet agoniste. Lorsqu'elle est injectée à des sujets ayant reçu des morphinomimétiques, la naloxone antagonise leurs effets (dépression respiratoire, myosis, analgésie). Son action dépend de la dose, de la puissance de la molécule à antagoniser et de l'intervalle séparant les injections des deux produits (28). Administrée seule, elle est dépourvue de propriétés pharmacologiques propres.

Le traitement substitutif aux opiacés (TSO) n'est pas recommandé si le lien social est préservé, si la dépendance est récente, si l'individu ne s'injecte pas la drogue et en l'absence de comorbidités psychiatriques. L'aide au sevrage sera envisagée via un traitement symptomatique avec des antalgiques, des antispasmodiques et des anxiolytiques.

2. La méthadone

La méthadone est un médicament de substitution de la dépendance aux opioïdes (MSO). Il s'agit d'un opioïde de synthèse, agoniste entier des récepteurs opioïdes (29). La méthadone est recommandée si le patient se trouve en grande précarité sociale, s'il mélange les substances ou en cas de comorbidité psychiatrique importante.

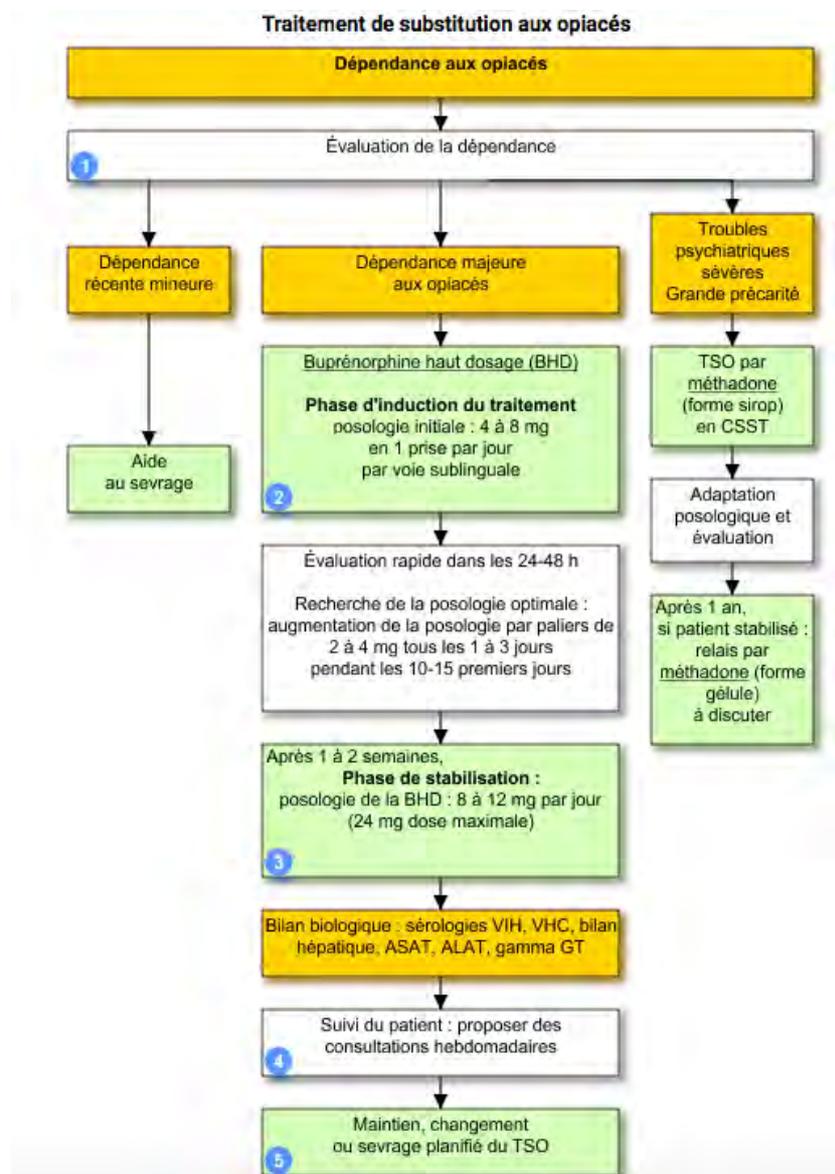


Figure 7 : Dépendances aux opioïdes (Traitement de substitution) selon le VIDAL Recos.

La place des opioïdes dans la stratégie thérapeutique et la prise en charge des douleurs aiguës ainsi que des douleurs chroniques non cancéreuses représentent trois points essentiels pour appréhender la crise des opioïdes aux États-Unis.

II. UNE CRISE EN TROIS TEMPS

Depuis 1999, le Center for Disease Control and Prevention (CDC) recense près de 500 000 décès par surdose dans le cas d'une prise légale, illégale ou détournée de médicaments antidouleurs. En 2018, 46 802 américains sont décédés de surdose aux opioïdes, 32% de ces décès concernent des opioïdes prescrits légalement et 67% des décès impliquent des opioïdes de synthèse (30). On entend par crise l'augmentation rapide du nombre de décès par surdose (*overdose*) d'opioïdes qui constitue un problème majeur de santé publique.

Ces chiffres vertigineux nous obligent à nous interroger sur les origines de cette crise ainsi que sur les répercussions et conséquences de cette dernière.

A. PREMIÈRE ÉTAPE : L'ÉLARGISSEMENT DES PRESCRIPTIONS

La crise des opioïdes aux États-Unis est singulière car elle démarre dans un cadre légal : les professionnels de santé ont prescrit massivement et en toute légalité des opioïdes naturels, synthétiques et semi-synthétiques à des patients se plaignant de douleurs aiguës ou chroniques. Cependant, de telles prescriptions ne sont pas recommandées dans le cadre de la prise en charge de ce type de douleur. Alors, comment ce nombre croissant peut-il s'expliquer ?

À l'origine de cet élargissement de prescription, un plan de commercialisation (*marketing plan*) ambitieux de la part du laboratoire pharmaceutique privé Purdue Pharma commercialisant la spécialité d'oxycodone l'OxyContin®. Ce médicament est un analgésique opioïde fort formulé afin de permettre une libération prolongée d'oxycodone (opioïde semi-synthétique).

Ce plan de commercialisation s'articule en six étapes qui, mises bout à bout, présentent tout simplement les moyens à mettre en œuvre pour augmenter le chiffre d'affaires d'une entreprise. La planification a été anticipée avec un objectif simple et unique : augmenter le nombre de prescriptions d'OxyContin®.

1. L'utilisation de données de commercialisation (marketing data)

Le laboratoire Purdue Pharma a utilisé des données de commercialisation afin de créer des modèles de prescripteurs via des profils de médecins types (31). Les habitudes de prescription permettent aux délégués médicaux de cibler directement les plus hauts prescripteurs d'un médicament donné dans un seul État, dans un seul *county* (l'équivalent de nos départements) ou dans tout le pays. Ainsi, le laboratoire obtient une cartographie relative du nombre de patients atteints de douleurs de tout type par médecin sur tout le territoire américain en recoupant les profils de prescripteurs.

En établissant une relation privilégiée avec ces médecins, en leur offrant des cadeaux par exemple, les représentants du laboratoire Purdue Pharma ont été en capacité d'influencer les prescriptions d'OxyContin®. Cela leur a aussi donné la possibilité de cibler les territoires peu prescripteurs d'opioïdes afin de les « former » sur les bénéfices de ce produit.

Purdue Pharma a également pu créer ses propres profils en organisant des conférences nationales sur la gestion de la douleur dans des lieux touristiques en Floride, Californie et Arizona. Ces symposiums étaient entièrement financés par le laboratoire et plus de 5000 médecins, pharmaciens et infirmières y ont assisté. De 1996 à 2001 on recense près de 40 conférences (32). C'est au cours de ces conférences que certains professionnels de santé ont été recrutés et formés pour devenir eux-mêmes des « conférenciers Purdue ».

Purdue Pharma a ainsi eu en capacité de cibler directement les professionnels de santé enclins à prescrire l'OxyContin® mais également les professionnels de santé avec le plus grand nombre de patients souffrant de douleurs autres que des douleurs cancéreuses. Ce ciblage a permis, in fine, une augmentation des prescriptions d'OxyContin® aux États-Unis.

2. L'augmentation du nombre de représentants commerciaux

De 1996 à 2000, le laboratoire Purdue Pharma a augmenté le nombre de ses commerciaux de moitié en passant de 318 à 671 représentants. Les commerciaux font le lien entre les produits de l'entreprise pour laquelle ils travaillent et les acheteurs ou les prescripteurs. Leur rôle est de trouver de nouveaux clients afin de développer le chiffre d'affaires soit d'un secteur géographique donné soit d'une catégorie de produit.

Aux États-Unis dans le cadre de la vente de médicaments, les représentants commerciaux ont une liste de professionnels de santé à contacter. En quatre ans, le nombre de praticiens sur cette liste est passé d'environ 44 500 à près de 94 000 (32). En associant les profils de prescripteurs à l'augmentation du nombre de représentants commerciaux, le laboratoire était en mesure de créer des couples praticien-commercial en fonction de chaque profil dans le but de convaincre les plus réticents.

3. Augmentation des bonus des représentants commerciaux

Afin d'inciter les équipes de représentants à développer le chiffre d'affaires de l'OxyContin®, le laboratoire a mis en place un système de bonus en débloquant un fond de 40 millions de dollars pour l'année 2001. A l'époque, le salaire annuel d'un représentant commercial au sein de la société Purdue s'élevait à 55 000 dollars, ce qui équivaut à environ 4000 dollars de salaire mensuel. Ces avantages financiers sous forme de bonus sont conséquents car ils représentent au minimum près de trois fois le salaire mensuel d'un représentant. Les incitations ont eu l'effet escompté puisqu'en 2001 la fourchette de bonus accordés par Purdue s'étendait de 15 000 à 240 000 dollars pour les représentants commerciaux ayant les meilleurs taux de vente d'OxyContin® (32).

4. Offrir des coupons de prescription

Lors des visites aux professionnels de santé, les représentants commerciaux étaient en mesure de délivrer des coupons permettant la délivrance gratuite de l'OxyContin® pour une durée de traitement de 7 à 30 jours. Le "*patient starter coupon program for OxyContin*" est le nom donné par le laboratoire à ce programme. Cette gratuité est un détail important dans le contexte du système de santé américain.

Aux États-Unis, lorsqu'un patient se rend dans une pharmacie avec une ordonnance, le pharmacien contacte sa mutuelle afin de déterminer le montant restant à la charge du patient. Le montant dépend de la couverture maladie à laquelle le patient peut prétendre. Le système de santé s'organise autour d'assurances privées très onéreuses et d'une assurance maladie publique pour les personnes âgées et les personnes à faibles revenus.

Cependant, près de 16% des américains ne sont pas assurés (33). Un patient souffrant de douleurs qu'il considère comme handicapantes et à qui on offre la possibilité de tester gratuitement un traitement ne va pas le refuser. Le traitement par l'OxyContin® fonctionnera, ses douleurs disparaîtront et il demandera de nouvelles prescriptions. Il pourra également en faire la promotion à son entourage. Ainsi, Purdue Pharma s'assure une publicité indirecte à moindre frais. En 2001, 34 000 coupons gratuits ont été délivrés (32).

5. Modifier la place de l'OxyContin® dans la stratégie thérapeutique

La littérature a démontré que les données relatives aux douleurs chroniques cancéreuses et au traitement de ces dernières sont robustes. En revanche, les études relatives à l'usage d'opioïdes pour des DCNC (études prospectives, randomisées et contrôlées de plus de 4 semaines) font état d'un résultat statistiquement significatif mais avec une amélioration de la douleur faible à modeste et sans amélioration physique. De plus, certaines études ciblées sur la lombalgie chronique démontrent que l'usage d'opioïdes forts est efficace sur la douleur aiguë mais que la balance bénéfice/risque de l'usage au long court est plutôt défavorable (34) (35) (36).

Malgré tout, les représentants commerciaux de Purdue Pharma avaient pour mission d'encourager la prescription d'OxyContin® dans le cadre de DCNC. En 1999, le marché des douleurs chroniques non cancéreuses représentait 86% du marché des opioïdes. Grâce aux campagnes de promotion de l'OxyContin® le nombre de prescriptions a explosé de 1997 à 2002 en passant de 670 000 à 6,2 millions (37).

6. Présentation erronée du risque d'addiction

La stratégie commerciale a été renforcée grâce à la minimisation perpétuelle du risque d'addiction. Le risque d'addiction des opioïdes est connu et reconnu depuis la découverte de la morphine. L'administration répétée d'opioïdes conduit à l'apparition d'une dépendance physique, caractérisée par une diminution de l'effet pharmacologique (tolérance) ainsi que d'un syndrome de sevrage à l'arrêt.

Cependant, les représentants commerciaux ont fait la promotion d'un risque d'addiction inférieur à 1% (38) en s'appuyant sur deux publications scientifiques.

La première a été publiée dans *The New England Journal of Medicine* en 1980 et analyse, d'après leur dossier médical, les données de 11 882 patients ayant reçu de faibles doses d'opioïdes dans le cadre de leur hospitalisation au *Boston University Medical Center*. Les auteurs ont conclu que « sur les 11 182 patients de l'étude seulement quatre cas de dépendance raisonnablement bien documentés ont été relevés chez des patients sans antécédents de dépendance. Ainsi, malgré l'usage bien établi des opioïdes dans le milieu hospitalier, le développement des addictions est rare chez les patients sans antécédents de dépendance (39). » Cette étude comporte néanmoins plusieurs biais. Elle n'étudie pas un type d'opioïde en particulier, les doses prescrites sont faibles, les douleurs aiguës et chroniques sont mélangées, les patients n'ont pas été suivis après leur séjour hospitalier et enfin, ils ne se sont pas vu prescrire des opioïdes lors de leur sortie.

La deuxième étude traite de la gestion de la douleur lors du débridement (l'enlèvement de tissus endommagés ou d'objets étrangers d'une blessure) sur 10 000 soldats américains souffrants de brûlures et traités par opioïdes (40). Les auteurs concluent qu'il n'existe aucun risque de dépendance chez aucun des 10 000 patients de l'étude.

Ici encore, plusieurs biais sont à relever : l'étude ne porte pas sur un type d'opioïde en particulier, elle ne traite que de douleurs aiguës, les doses prescrites sont faibles et sur une courte durée.

Ces études n'avaient donc pas leur place dans la démonstration d'un risque de dépendance inférieur à 1% pour des médicaments non recommandés dans les DCNC et tout spécialement alors que de nombreuses études portant sur l'analyse du traitement des DCNC avec des opioïdes concluent à une forte incidence d'abus et de dépendance (41) (42).

Le faible risque d'addiction est également retrouvé sur tous les supports promotionnels du laboratoire sous la bannière de leur campagne « *Partners against pain* » (partenaires contre la douleur). Tous les éléments de cette campagne ont été supprimés et effacés mais certains sont réapparus lorsque le scandale a éclaté. L'un des fascicules est présenté sous forme de questions et de réponses permettant au patient de « gagner le contrôle sur sa propre douleur (38). » A la question « Les médicaments antidouleurs ne créent-ils pas une dépendance ? Je ne veux pas que cela m'arrive », la réponse est :

« La toxicomanie signifie que l'on utilise une drogue pour se "défoncer" plutôt que pour soulager la douleur. Vous prenez les médicaments contre la douleur à des fins médicales. L'objectif médical est clair et les effets sont bénéfiques et non nocifs. Une véritable dépendance se produit très rarement lorsque les opioïdes sont utilisés correctement sous contrôle médical pour soulager la douleur. » D'après Purdue Pharma, l'usage récréatif est donc le seul cas à risque de dépendance.

Andrew Kolodny est le co-directeur de l'*Opioid Policy Research Collaborative* (OPRC) basé au sein de l'Institut de Santé Comportementale (*Institute for Behavioral Health*) à l'Université de Brandeis dans le Massachusetts.

Il résume la crise des opioïdes en parlant « d'épidémie planifiée » dans le documentaire de l'émission Envoyé Spécial diffusée sur France 2 en février 2019 (43). Ses propos peuvent choquer mais il faut garder à l'esprit que les laboratoires n'ont pas eu l'intérêt du patient à l'esprit lorsqu'ils ont mis en place le plan de commercialisation. D'après Monsieur Kolodny, les antalgiques opioïdes forts sont indiqués dans les douleurs chroniques cancéreuses généralement pour des cancers en phase terminale. « Or, afin d'obtenir un médicament blockbuster, il est préférable d'avoir un médicament ayant des indications de prescription courantes et sur le long terme donc les DCNC. Si à cela on rajoute le fait que le médicament en question a un fort risque d'addiction on a alors la « recette commerciale idéale » ».

L'autorisation de prescription de l'OxyContin pour les douleurs chroniques non cancéreuses associée à la stratégie commerciale de Purdue Pharma a conduit à une forte hausse de la prescription d'opioïdes. Cela a porté ses fruits puisque qu'en 2002 les ventes d'OxyContin ont rapportées 3 milliards de dollars contre 44 millions en 1996 (37).

L'exemple du laboratoire Purdue Pharma dans cette crise est le mieux documenté dans la littérature mais il n'est pas le seul laboratoire à avoir développé une stratégie commerciale agressive dans le but d'augmenter les ventes d'un médicament.

B. DEUXIÈME ÉTAPE : L'ACCROISSEMENT DE L'UTILISATION NON MÉDICALE DES OPIOÏDES

1. Un nouveau profil de consommateurs

La crise des opioïdes a débuté dans les années 90 mais ce n'est pas la première crise entraînant des surdoses car dans les années 80, les États-Unis ont connu une épidémie de crack. Ce qui diffère entre les deux épidémies c'est le profil des consommateurs. À l'époque, la cocaïne provient de Colombie et transite par les Bahamas et la République Dominicaine avant d'arriver sur le sol américain. Face aux quantités trop importantes de cocaïne, les prix ont baissé de 80% forçant les trafiquants de drogue à trouver une nouvelle manière d'écouler les stocks (44). Convertir la poudre en une forme solide que le consommateur peut fumer permet de vendre de plus petites quantités, plus rapidement et à plus de personnes : le crack est né et avec lui le début de l'épidémie. Il représente la forme la plus dangereuse de la cocaïne puisqu'il est composé de 70 à 100% de cocaïne pure. Le consommateur chauffe le produit et en inhale les vapeurs, d'où son nom lié aux bruits de craquements engendrés par le chauffage. À l'époque, la cocaïne est considérée comme la « drogue des riches » à cause de son prix élevé et est principalement consommée par une population aisée (45).

L'arrivée du crack permet de capter de nouveaux consommateurs et les données de l'époque font état d'une épidémie qui affecte les populations précaires et racialisées en milieu urbain (46) car il concerne en grande majorité une population d'hommes afro-américains touchés par les difficultés socio-économiques (47). Il est important de savoir qu'aux États-Unis, le terme de race est utilisé et accepté dans le langage courant. Il est même utilisé par le Bureau du recensement (United States Census Bureau) qui classe les différentes populations du territoire par race et origine ethnique. (48)

L'épidémie des opioïdes qui débute dans les années 90 est donc singulière par le profil des consommateurs. La crise actuelle de dépendance diffère des crises des années 80 et 90 tant par le milieu social des personnes touchées que par son amplitude. On retrouve une population blanche issue de la classe moyenne (revenus compris entre 20 000 et 60 000 dollars par an), (49) qui touche autant les hommes que les femmes et localisée dans des zones rurales ou des zones avec un taux de chômage élevé telle que la « *Rust Belt* » (ceinture de rouille) au nord-est du pays qui regroupe les États de Pennsylvanie, Virginie occidentale, Ohio, Indiana, Michigan, Illinois, Iowa et Wisconsin.

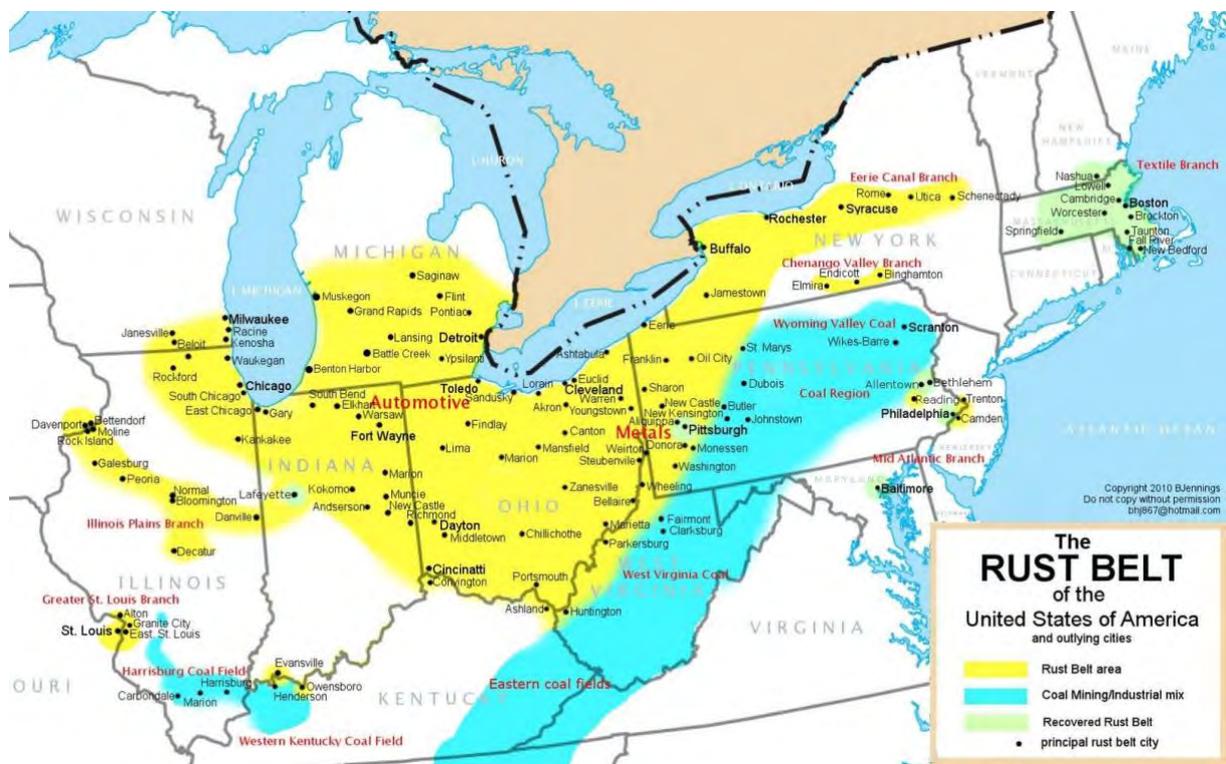


Figure 8 : La "Rust Belt" aux États-Unis.

La « *Rust Belt* » est emblématique de la situation socio-économique à l'origine de la crise. Auparavant connue sous le nom de « *Manufacturing Belt* », cette région était un centre industriel important. Elle regroupait un grand nombre d'industries lourdes de sidérurgie et métallurgie, des mines de charbon et de fer ainsi que l'industrie automobile (50).

Le changement de nom s'est opéré lors de la désindustrialisation dans les années 70. Le nom de « ceinture de rouille » se rapporte à la rouille retrouvée sur les métaux dans les usines désaffectées. Avec la désindustrialisation et les délocalisations, cette zone a connu le chômage et le déclin urbain. Une partie de la population est partie s'installer dans des régions plus dynamiques et la population restante subit le déclassement social (51).

Ces États ont été directement visés par les laboratoires afin d'accroître la prescription d'opioïdes. Ce n'est pas un hasard, le travail d'un ouvrier est pénible et entraîne de multiples douleurs mécaniques notamment des lombalgies (52). Dans un contexte d'inégalités sociales, de chômage et de crise financière, les individus de ces États « abandonnés » ont été directement ciblés par les laboratoires pour la prescription d'opioïdes par leur médecin traitant.

D'une façon plus générale, cette crise se singularise car elle touche un public inhabituel. Leur consommation a débuté dans un cadre légal avec des produits prescrits sur ordonnance par un médecin assermenté.

Des mères de famille ne peuvent plus assurer la garde de leurs enfants ou meurent d'overdose sur le trajet pour aller à l'école ou dans les allées du supermarché par exemple (43). Les enfants sont placés chez leurs grands-parents ou dans des foyers d'accueil. Ces derniers reçoivent 20 à 30 appels par jour dans le but de placer des enfants. Dans le Tennessee, dès l'âge de 7 ans, on apprend aux enfants à reconnaître les signes d'une overdose et à administrer la naloxone. A la fin de la séance, l'enfant repart chez lui avec deux doses de Narcan® dans un sac zippé afin qu'ils puissent l'administrer à leurs parents (53).

Les nouveaux-nés sont également victimes du syndrome d'abstinence néonatale (SAN) lié à l'exposition prénatale du fœtus aux opioïdes. Le SAN se caractérise, entre autres, par des pleurs excessifs et stridents, des troubles du sommeil, une hypertonie, des troubles de l'alimentation, des contractions myocloniques et/ou des convulsions, une transpiration excessive et des tremblements légers à sévères. En général, les symptômes de sevrage se déclarent 48 à 72h après l'accouchement (54). Le score de Finnegan est une échelle qui permet d'évaluer si le nouveau-né souffre de sevrage aux opioïdes (55). Le traitement consiste en l'association d'interventions non pharmacologiques et pharmacologiques (56). En première ligne, il est recommandé d'administrer de la morphine par voie orale selon le poids (mg/kg). Chez les nourrissons, il a été démontré que la buprénorphine sublinguale réduit de 42% la durée d'hospitalisation et la durée de traitement en comparaison avec la morphine par voie orale pour des effets indésirables similaires (57). En 2019, un enfant dépendant aux opioïdes est né toutes les 19 minutes aux États-Unis (58).

Depuis 20 ans, le profil des victimes de la crise des opioïdes s'est diversifié et touche maintenant toutes les catégories de population. Cependant, la crise apparaît encore comme un phénomène social qui frappe les adultes (de 25 à 50 ans), blancs, de la classe ouvrière des zones rurales et des classes moyennes paupérisées représentant une partie du socle électoral de Donald Trump qui a fait de la lutte contre la crise des opioïdes un axe de sa campagne. Il a su mobiliser les populations pour lesquelles la mondialisation n'a apporté que le chômage et la crise. Il a également réussi à convaincre par un discours protectionniste, nationaliste et anti-immigration. On peut résumer trivialement son discours en disant cela : Si l'Amérique est aussi touchée par la crise des opioïdes, c'est à cause des dealers mexicains immigrants qui vous empoisonnent et qui volent vos emplois. En 2016, des États historiquement démocrates de la « *Rust Belt* » tels que la Pennsylvanie, le Michigan et le Wisconsin ont été remportés par le camp républicain.

2. Le mésusage et la dépendance

L'accroissement de l'utilisation non médicale des opioïdes peut également s'expliquer par deux phénomènes : le mésusage et la dépendance.

Si l'addiction est définie comme la consommation excessive d'une substance en dépit des conséquences néfastes, la dépendance, en revanche, intervient lorsque l'individu souffre d'un syndrome de sevrage à l'arrêt brusque de la consommation. Les opiacés entraînent à la fois dépendance et addiction (59).

Plusieurs classifications internationales proposent des définitions de la dépendance. La Classification statistique internationale (CIM-10) des maladies et des problèmes de santé est publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé. Elle transpose les diagnostics de pathologies en codes alphanumériques. La 10^{ème} Révision définit le syndrome de dépendance comme un ensemble de phénomènes cognitifs, physiologiques et comportementaux dans lesquels l'utilisation d'une catégorie de substance psychoactive entraîne un désinvestissement progressif des autres activités (60). La caractéristique principale de la dépendance consiste en un désir souvent puissant, parfois compulsif et surtout incontrôlable.

La CIM-10 regroupe l'usage nocif et la dépendance selon 6 critères :

- Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
- Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance
- Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive
- Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré
- Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou récupérer ses effets
- Poursuite de la consommation de la substance malgré des conséquences manifestement nocives

L'*American Psychiatric Association* définit la dépendance dans son manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM V) comme une tolérance accrue, une consommation compulsive, une perte de contrôle et un usage continu malgré des problèmes psychiques et psychologiques causés ou exacerbés par la substance (61).

L'individu est donc dans l'abus lorsque son mode de consommation est inapproprié et qu'il entraîne des conséquences indésirables, récurrentes et importantes. C'est un profil de consommation qui conduit l'individu à négliger ses obligations sociales, parentales et professionnelles.

Pour établir le diagnostic d'usage nocif d'une substance ou de dépendance, au moins trois de ces manifestations doivent avoir été présentes en même temps, au cours de la dernière année. Les patients à qui l'on a prescrit des opioïdes dans un cadre légal sont rapidement devenus dépendants. Ils ont présenté au moins trois des manifestations. Malheureusement, le plus souvent, ces patients ont même présenté les six critères.

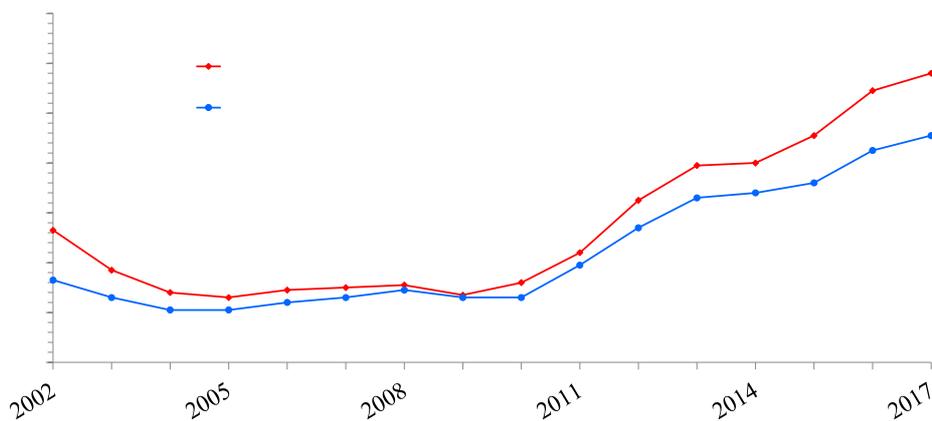
Le critère numéro 4 définit la mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré. Dans le fascicule de questions-réponses de la campagne « *Partners against pain* » (partenaires contre la douleur) on retrouve la question suivante : que dois-je faire si ma douleur s'aggrave lorsque je prends un médicament opioïde ? La réponse est : avec les opioïdes, si le niveau de dosage prescrit est insuffisant, il suffit généralement d'augmenter la dose pour obtenir un soulagement de la douleur, après une évaluation minutieuse de votre médecin. (38)

La posologie initiale recommandée sur la notice patient de l'OxyContin® 10mg est d'un comprimé de 10mg toutes les 12 heures. Cependant, à cause du caractère addictif de ces médicaments, les douleurs deviennent rapidement récidivantes avant la fin des 12 heures. Le patient augmente alors le nombre de prises ou la dose afin de retrouver la sensation de soulagement et de bien-être engendrée par l'oxycodone.

Avec l'augmentation des prises est également apparu le mésusage. Il représente l'utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (62). Dans la plupart des formes galéniques d'opioïdes, le produit est sous forme de comprimés. Dans le cadre de la crise des opioïdes, le mésusage correspond à l'utilisation détournée de la forme galénique. L'antalgique peut être pris en écrasant le comprimé afin d'obtenir une poudre, la poudre peut alors être avalée, inhalée ou injectée. L'usage détourné de l'oxycodone produit les mêmes sensations que l'héroïne.

En 1995, les tests de qualité effectués au sein du laboratoire Purdue ont démontré qu'en écrasant un comprimé d'OxyContin, 68% de l'oxycodone pouvait être extraite (63). Ce détournement a été retrouvé chez un grand nombre de consommateurs provoquant une recrudescence des cas d'hépatites C, d'hépatites B et de VIH principalement à cause de la réutilisation de seringues contaminées (64).

Figure 4.4. Rates of reported acute hepatitis C, by sex — United States, 2002–2017



Source: CDC, National Notifiable Diseases Surveillance System.

Figure 9 : Taux de cas d'hépatites C reportés selon le sexe aux États-Unis de 2002 à 2017.

Il y a eu un tournant dans la crise des opioïdes au moment où est apparu l'usage détourné des opioïdes. On parle de produits prescrits sur ordonnance dans un cadre légal par un médecin assermenté que des populations entières s'injectent comme de l'héroïne dans leur maison avant d'emmener leurs enfants à l'école. On parle de patients traités pour des lombalgies, des migraines ou même des douleurs de règles qui se retrouvent à échanger des seringues usagées avec leur voisin. On parle de personnes qui n'avaient pas d'appétence particulière pour les drogues et qui se sont retrouvés dépendants après avoir consulté leur médecin pour une blessure suite à un accident du travail par exemple. On parle de gens qui ont eu confiance en leur médecin, leur pharmacien, leur autorité de santé, leur Ministère de la Santé ou tout simplement le système de leur pays. En 2017, il est estimé qu'au moins 5 millions de personnes sont dépendantes aux opioïdes (65).

Le critère numéro 5 est défini comme l'abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive et l'augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou récupérer ses effets. Le *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) estime que 70 à 80% des personnes qui consomment des opioïdes prescrits, au départ, dans le cadre de la prise en charge d'une douleur ne les obtiennent pas de leur médecin (66). Ils se les procurent auprès de leur famille, de leurs amis ou encore chez une tierce personne. Tous les moyens sont bons pour obtenir une dose et l'état de manque est devenu si fort qu'ils sont obnubilés par la consommation du produit ; de patients traités pour une douleur, ils sont devenus toxicomanes. C'est alors une longue descente aux enfers qui commence.

Les symptômes de manque caractérisant le syndrome de sevrage aux opioïdes peuvent être différents en fonction des individus mais comprennent généralement des états anxieux, des états dépressifs, une rhinorrhée, des frissons, une piloérection et des crampes musculaires et abdominales. Le comportement de recherche compulsive est très marqué et persiste même après la diminution des symptômes physiques (67). Généralement cet état ne permet pas de maintenir un cadre de vie normal ni de garder son emploi puisqu'il déconnecte de la réalité. Sans emploi, l'individu n'a plus de revenu et donc plus les moyens de se procurer la substance. Avec la dépendance vient le besoin compulsif de consommer le produit. Les comprimés sont devenus très difficiles à obtenir et donc attractifs sur le marché noir.

C'est la loi de l'offre et de la demande : il y a eu énormément de demande et peu d'offre, ce qui augmente la valeur marchande du comprimé. Les données de la littérature montrent qu'un comprimé d'OxyContin® sur le marché noir était évalué à un minimum de 30 dollars. Un patient dépendant aura besoin de dix, vingt, trente comprimés par jour. Une dépense de près de 900 dollars par jour est impossible à tenir sur le long terme. Le patient va alors se tourner vers la prise d'autres produits moins chers mais avec lesquels il pourra ressentir les mêmes effets tels que des opioïdes de synthèse comme le Fentanyl ou l'héroïne dont les effets sont similaires à ceux de l'opium sans y être chimiquement apparentés (58).

Cependant, même les opioïdes de synthèse du marché noir ont un coût non négligeable et il faut trouver l'argent nécessaire pour se les procurer. Par la suite, le problème financier devient omniprésent. Afin de se procurer des opioïdes, les consommateurs vont alors hypothéquer leur maison, leur voiture, leur télévision mais également vendre tout ce qui peut avoir de la valeur comme des bijoux ou de l'électroménager. Ils vont se tourner vers les dealers trouvés dans la rue ou le *darknet*. Ces personnes vont tout perdre : emploi, propriétés personnelles, famille et amis.

L'augmentation du nombre de prescriptions d'opioïdes a provoqué une dépendance chez les patients traités par ces produits. Cette dernière a ensuite entraîné une consommation croissante de ces opioïdes hors du cadre médical provoquant in fine une augmentation fulgurante du nombre de surdoses. Depuis 1999, le nombre n'a cessé d'augmenter jusqu'à être quadruplé en 2010. Parallèlement, les ventes d'opioïdes forts ont quintuplé sur la même période (68).

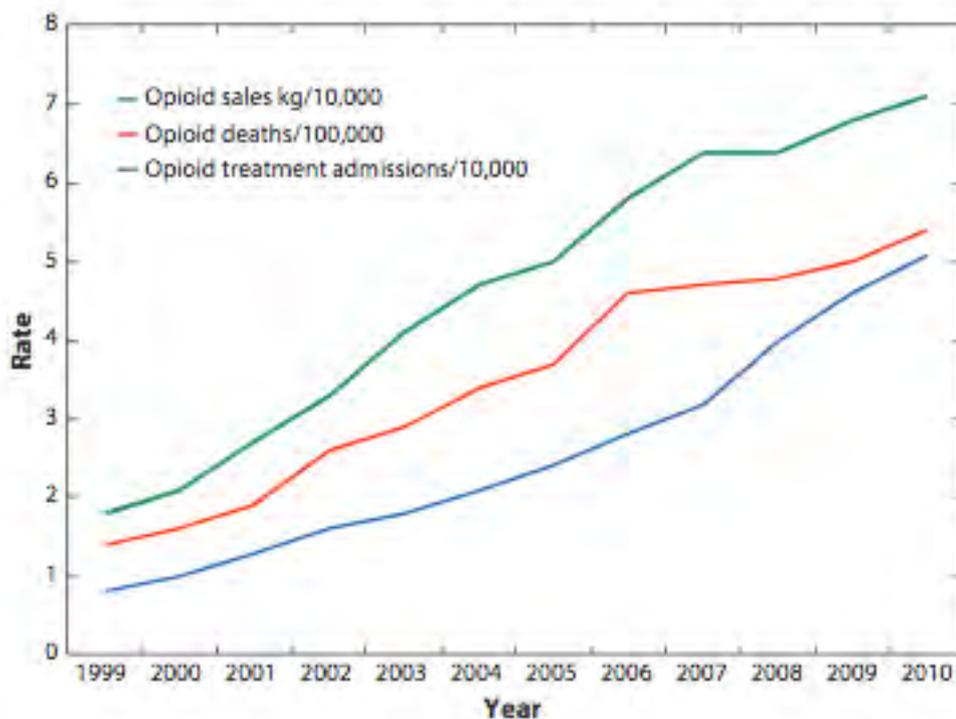


Figure 10 : Taux de vente d'opioïdes antalgiques forts, taux de morts par overdose et taux d'admission dans centre de traitement des addictions de 1999 à 2010 aux États-Unis.

De 1999 à 2018, plus de 232 000 personnes sont décédées des suites d'une overdose d'opioïdes délivrés sur ordonnance (69).

C. TROISIÈME ÉTAPE : LA DIVERSIFICATION DE LA CONSOMMATION ET LES SURDOSES

En 2010, le laboratoire Purdue Pharma a commercialisé une nouvelle formulation d'OxyContin sous forme de comprimé non injectable afin d'éviter le mésusage (70). C'est également en 2010 que le gouvernement américain a commencé à s'attaquer aux *pill mills* (moulins à pilules). Ces établissements délivrent des prescriptions d'opioïdes pour des douleurs inexistantes ou exagérées contre de l'argent. Ces délivrances sont illégales et font, depuis, l'objet de plusieurs recours en justice (71). Ces événements ont conduit les consommateurs à devoir se tourner vers la prise d'autres produits tels que les opioïdes de synthèse comme le fentanyl ou l'héroïne.

1. L'arrivée du fentanyl

Le fentanyl est un analgésique opioïde synthétique. Il procure un effet intense et immédiat : 1 milligramme de Fentanyl est 50 fois plus puissant que l'héroïne et 100 fois plus puissant que la morphine. La prise peut se faire sous forme de comprimés, par injection, en patch transdermique (LP) ou en spray nasal.

Cet opioïde de synthèse est à l'origine d'un fort risque de surdose. En 2014, il est à l'origine de 4500 décès. Ces chiffres n'ont cessé d'augmenter puisqu'en 2016, 19 500 décès par overdose au fentanyl sont recensés (65).

Les opioïdes de synthèse ont un avantage significatif : il n'y a pas besoin de cultiver, de récolter et d'acheminer le pavot. Toute la production est réalisée à base de produits chimiques afin de produire ce dérivé synthétique. C'est un avantage financier mais aussi un important gain de temps de production et de transport. La DEA (*Drug Enforcement Agency*) estime que la fabrication d'un kilogramme de fentanyl coûte 5000 euros et permet de fabriquer environ 330 000 doses qui seront vendues jusqu'à 20 fois plus cher (72). C'est donc une drogue facile à fabriquer, à moindre coût, très rentable et par ailleurs extrêmement à risque d'overdose. La plus grande majorité est fabriquée dans des laboratoires clandestins chinois utilisant des produits chimiques bon marché. Il est également utilisé comme produit de coupe de la cocaïne ou de l'héroïne.

Cependant, un produit qui peut être fabriqué facilement et à moindre coût devient vite un produit peu rentable sur le marché des drogues. Les coûts du fentanyl baissent en raison de la production massive des laboratoires clandestins. Depuis 2017, un nombre croissant de médicaments contrefaits contenant du fentanyl commercialisés, à tort, comme des analgésiques opioïdes ou de l'oxycodone sont retrouvés dans de nombreux États de l'ouest américain ce qui contribue à une augmentation des surdoses (73).

2. Morphine et héroïne

On obtient l'héroïne par acétylation de la morphine. Cette dernière est utilisée pendant la guerre de Sécession de 1861 à 1865 aux États-Unis, dans le traitement des douleurs des soldats blessés. Face à l'efficacité du produit, le laboratoire Bayer commercialise l'héroïne en 1898 (74). Le nombre de prescriptions de produits opioïdes dont l'héroïne augmente fortement dès 1898.

Cependant, les médecins observent rapidement les effets de la dépendance chez leurs patients et refusent la prescription de ces produits. Le « *Harrison Narcotics Tax Act* » entré en vigueur en 1915 est une loi fédérale qui régule et taxe la production, l'importation et la distribution d'opiacés et de produits à base de coca dans des situations non médicales (75). En 1924, à la suite de cette loi, l'héroïne est totalement interdite de fabrication, de vente et d'importation sur le sol américain. Elle réapparaît dans la fin des années 70 avec le mouvement hippie et l'usage récréatif des produits stupéfiants. L'héroïne était la drogue de choix d'une population à la recherche de nouvelles perceptions sensorielles et d'états de conscience modifiés. Elle est également utilisée lors de la guerre du Viêt Nam où 34% des soldats américains consommaient de l'héroïne pour oublier l'enfer des combats (76). Depuis les années 70, elle n'était plus très utilisée aux États-Unis mais avec le report de la consommation d'opioïdes vers d'autres formes de produits sa commercialisation est repartie à la hausse et en 2018, près de 15 000 américains sont décédés d'une overdose d'héroïne (77).

D'après les chiffres de saisies de la DEA, la part de l'héroïne provenant du Mexique dépasse 90% depuis 2015 (78). L'héroïne provient donc majoritairement des cartels mexicains auparavant leaders sur le marché du cannabis. Cependant, avec la légalisation de l'usage récréatif et médical du cannabis dans neuf États (le Colorado, l'État de Washington, Washington DC, l'Alaska, l'Oregon, le Maine, le Massachusetts, le Nevada et la Californie) les cartels mexicains ont été affaiblis sur leur propre marché de la drogue.



Figure 11 : États ayant légalisé l'usage récréatif et/ou médical du cannabis.

Il est estimé qu'un kilogramme de morphine permet d'obtenir 700 grammes d'héroïne. Elle se présente sous forme de poudre blanche, beige ou brune ou encore compressée en cailloux et coupée avec différents produits dont le fentanyl. L'intensité des effets varie selon la personne, le contexte, la quantité et le mode de consommation. L'injection intraveineuse ainsi que l'inhalation de la fumée procurent une sensation immédiate de détente, de bien-être, d'apaisement ainsi qu'une impression de chaleur qui dure environ 4 à 6 heures. En revanche, le fait de la fumer ou de la « sniffer » procure des effets moins intenses et moins rapides (79). L'héroïne entraîne très rapidement une forte dépendance et son arrêt brutal provoque un syndrome de manque caractérisé par un sentiment de malaise et d'angoisse, des insomnies, des crampes musculaires ainsi que des douleurs profondes des membres et pour lequel un traitement de substitution aux opiacés tel que la méthadone est nécessaire. Le problème est que la tolérance de cette drogue est rapide, de quelques jours à quelques semaines ce qui entraîne une marginalisation d'autant plus rapide du consommateur.

Ainsi, les Américains devenus dépendants aux opioïdes ont reporté leur consommation sur les produits disponibles sur le marché noir tels que le fentanyl, d'autres opioïdes synthétiques ou encore l'héroïne.

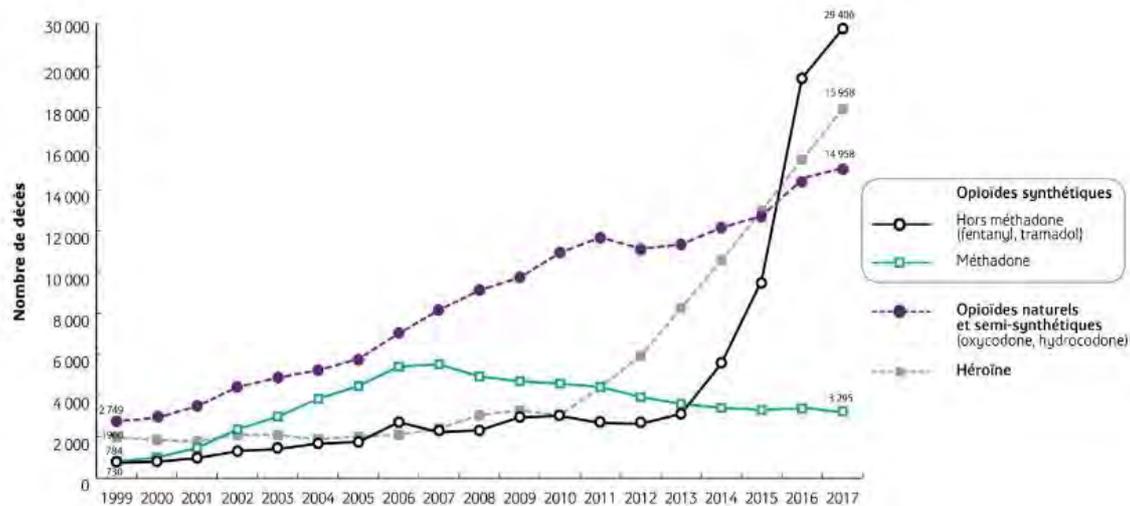


Figure 12 : Nombre de décès par rapport au type d’opioïde consommé de 1999 à 2017 aux États-Unis.

La figure ci-dessus réalisée par le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) illustre bien la chronologie des trois étapes de la crise décrites dans cette première partie. Ces données sont issues du NVSS (*National Vital Statistics System*) qui regroupe les données de santé publique entre États américains. La crise a démarré avec la prescription d’opioïdes naturels et semi-synthétiques qui a provoqué environ 12 000 décès en 2011 dans le cadre d’une augmentation des demandes de prise en charge de la douleur grâce à une hausse de l’offre. Puis la deuxième étape est amorcée avec l’accroissement de l’utilisation non médicale des opioïdes par les populations devenues dépendantes et une croissance continue des overdoses sous opioïdes naturels obtenus par ordonnance ou sur le marché noir. Enfin, la troisième étape du report de la consommation s’observe par l’augmentation des décès par overdose d’héroïne et d’opioïdes de synthèse. Les overdoses d’héroïne augmentent de façon linéaire à partir de 2010 en atteignant un pic de 15 958 décès en 2017. Parallèlement, la consommation des opioïdes de synthèse comme le fentanyl ou le tramadol n’a augmenté qu’en 2013 lorsque les laboratoires clandestins se sont emparés du marché mais le nombre de décès a augmenté de façon exponentielle avec 29 406 décès en 2017.

Nous verrons dans la deuxième partie les failles réglementaires du système américain qui ont mené à cette crise.

**DEUXIÈME PARTIE : LES FAILLES
RÉGLEMENTAIRES DU SYSTÈME AMÉRICAIN**

I. LES FAILLES RÉGLEMENTAIRES AU SEIN DE LA FDA

A. L'AUTORITÉ DE SANTÉ : LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

1. La Réglementation : le Federal Food, Drug & Cosmetic Act (FD&C Act)

La *Food and Drug Administration* (FDA) est l'autorité américaine de référence pour les médicaments humains et vétérinaires, le sang et les produits dérivés du sang, les biologiques, les dispositifs médicaux, les produits de radiation médicale, les cosmétiques, le tabac et l'alimentation. Chargée de protéger la santé publique des citoyens américains, la FDA assure la sécurité, la sûreté et l'efficacité des médicaments, des produits de santé et de l'alimentation (80). Elle est placée sous l'autorité du *Department of Health and Human Services* (DHHS) et localisée dans le Maryland. En vertu du *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (FD&C Act) de 1938, la FDA régleme la fabrication, la vente et la distribution des médicaments aux États-Unis.

À l'instar de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) en France, la FDA et les réglementations qui en émergent se sont construites sur des événements ou des scandales sanitaires.

Le FD&C Act découle du scandale de l'Elixir Sulfanilamide. En 1937, la compagnie pharmaceutique S.E. Massengil Co. du Tennessee fabrique un antibiotique sous forme de sirop composé de sulfanilamide dissout dans du diéthylène glycol. A l'époque, les autorités n'exigent pas d'analyse toxicologique avant la mise sur le marché et après des tests de saveur, d'apparence et de parfum, l'Elixir Sulfanilamide fut commercialisé pour traiter les infections à streptocoque. Rapidement, le lien est établi entre un certain nombre de décès et la toxicité du diéthylène glycol. 107 personnes trouvèrent la mort et le *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* fut voté (81). Il stipule que les médicaments destinés à traiter ou à prévenir des maladies doivent prouver leur efficacité, leur sécurité et démontrer une balance bénéfice-risque favorable devant les autorités avant d'être mis sur le marché. L'efficacité, la tolérance et l'évaluation du bénéfice et du risque doivent être démontrées et prouvées. Progressivement, la pharmacologie et la toxicologie se sont développées et avec elles les modalités d'examen des dossiers de commercialisation par la FDA.

Comme indiqué plus haut, la FDA est garante de la protection des citoyens américains vis-à-vis de la santé publique. Cependant, cela n'a pas permis d'éviter la mise sur le marché de médicaments inefficaces mais avec des effets indésirables graves soumettant alors les patients à des risques sans leur procurer aucun bénéfice. C'est le cas du DES (diéthylstilbestrol) qui visait à prévenir les fausses couches chez les femmes enceintes. Malgré une étude contrôlée et randomisée qui a démontré l'inefficacité du DES pour cette utilisation, le produit a été commercialisé et des millions de patientes y ont été exposées (82). Les effets indésirables sur la reproduction se sont étendus sur plusieurs générations et le lien avec le DES a été établi dans les années 60 (83).

Le rôle de police sanitaire de la FDA a permis, en revanche, de protéger les Américains du Thalidomide. Commercialisé comme sédatif et antiémétique en Europe et recommandé aux femmes souffrant de nausées au cours du premier trimestre de leur grossesse, le Thalidomide s'est avéré hautement tératogène. De nombreux bébés sont morts et des milliers d'autres sont nés atteints de phocomélie (de graves malformations empêchant le développement des os longs des membres) (84). Mais le médicament n'a jamais été approuvé aux États-Unis. L'examinatrice du dossier, le Dr Frances Kelsey, a refusé sa mise sur le marché car elle a estimé que le promoteur n'avait pas démontré les aspects fondamentaux des caractéristiques pharmacologiques et toxicologiques du produit protégeant ainsi des milliers de femmes (85).

En 1962, le FD&C Act évolue avec le vote de plusieurs amendements. Désormais, le Congrès exige que les fabricants présentent des études adéquates et bien contrôlées (« *adequate and well-controlled studies* ») attestant de l'efficacité du produit. Depuis ces amendements, la FDA examine les dossiers par rapport aux allégations du fabricant sur l'efficacité de leur produit et les données les étayant avant de conclure sur la démonstration de l'efficacité (86).

2. La démonstration de la sécurité et de l'efficacité de l'OxyContin®

Avant l'OxyContin®, le laboratoire Purdue Pharma commercialisait un analgésique à longue durée d'action contenant de la morphine : le MS Contin®. Dans les années 90, le brevet du MS Contin® s'apprêtait à tomber dans le domaine public. Le brevet permet à son titulaire d'avoir une exclusivité commerciale temporaire et permet de préserver l'innovation qui a nécessité un investissement financier important pour les laboratoires pharmaceutiques. Il n'est délivré qu'en cas de démonstration de l'innovation comprenant l'activité inventive et la démonstration de l'application industrielle. Les brevets sont ensuite publiés et donc rendus publics. Ainsi, lorsqu'un laboratoire perd le brevet d'un médicament rentable c'est non seulement une perte financière mais c'est également un gain pour les laboratoires génériques qui peuvent alors commercialiser la molécule. Menacé par la concurrence des génériques, le laboratoire a développé l'OxyContin®, une version en libération prolongée de l'oxycodone permettant une durée d'action de 12 heures et a obtenu l'approbation de la FDA en 1995 (87).

Un dossier de mise sur le marché n'est approuvé que si le fabricant peut démontrer des preuves substantielles (*substantial evidence*) aux autorités sanitaires, notamment à partir d'essais cliniques contrôlés. La FDA souhaite recevoir les résultats d'au moins deux études pivot afin de s'assurer qu'il n'y a pas de biais ou de variabilité biologique (88). Les essais ne sont recevables que si les données sont applicables à la population américaine et aux pratiques médicales, si les essais ont été menés par des investigateurs cliniques qualifiés, si les données sont jugées valides sans inspection sur site ou que l'inspection de la FDA permet de conclure à la recevabilité. Malgré toutes ces exigences, la FDA a approuvé le dossier de soumission de l'OxyContin® à libération prolongée dans le traitement de la douleur modérée à sévère sur la base d'une seule étude : un essai clinique en double aveugle, versus placebo, d'une durée de deux semaines chez 133 patients souffrant de douleurs d'arthrose modérées à sévères (89).

3. L'étiquetage des médicaments sur ordonnance aux États-Unis (the labeling)

a. *Fair Packaging and Labeling Act*

La loi de 1966 du *Fair Packaging and Labeling Act* exige que les produits de consommation soient étiquetés de manière informative et honnête. Cette loi était appliquée pour les aliments, les cosmétiques, les médicaments et les dispositifs médicaux. A l'époque, les fabricants de médicaments sur ordonnance n'étaient pas tenus d'informer les patients sur les risques liés à l'utilisation du produit (90). C'est en 1970 que la FDA requiert la première notice patient (*patient package insert*). La FDA exige alors que les boîtes de pilules contraceptives orales contiennent des informations pour la patiente sur les avantages et les risques spécifiques (91). Le 12 septembre 1980, le règlement relatif aux exigences de l'étiquetage des médicaments prescrits sur ordonnance fut adopté (92). À l'origine, les informations mentionnées sur le produit n'étaient destinées qu'aux médecins en tant que professionnels de santé. Cependant, la prescription d'un traitement nécessite des informations claires et précises sur les effets secondaires, les conditions d'utilisation ainsi que sur les bénéfices et les risques encourus.

b. *Package insert et Patient Package Insert*

Il existe deux notices : la notice pour les professionnels de santé (*the package insert* – PI) et la notice adressée aux patients (*the patient package insert* - PPI). Le *package insert* est destiné aux professionnels de santé et principalement aux prescripteurs. Il fournit des informations techniques sur le médicament, son mode d'utilisation et la manière dont il doit être prescrit. Le *patient package insert* vise à promouvoir une utilisation efficace et sûre des médicaments mais également à permettre au patient d'être informé des bénéfices et risques encourus.

Le règlement a été revu et les exigences concernant le contenu et le format de l'étiquetage des médicaments humains sur ordonnance et produits biologiques (*Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products*) est entré en vigueur le 30 juin 2006.

Ces notices figurent au 21 CFR (*Code of Federal Regulations*) sections 201.56 et 201.57.5 et elles s'appliquent à tous les médicaments sur ordonnance mis sur le marché aux États-Unis (93). Au même titre que l'efficacité, les informations incluses dans la PI doivent être démontrées. Le fabricant doit fournir à la FDA un niveau de preuve suffisant pour ces données et attendre l'accord de l'autorité pour les inclure au package insert. Ces données peuvent être révisées à la demande de la FDA ou à la demande du fabricant (94).

c. Consumer Medication Information (CMI)

Aux États-Unis, il existe également le CMI (*Consumer Medication Information*). C'est une notice contenant toutes les informations nécessaires sur l'utilisation sûre et efficace d'un médicament délivré sur ordonnance. Ce document est élaboré par des organisations ou des personnes autres que le fabricant et est destiné à être distribué au patient lors de la délivrance du médicament. Il ne requiert pas l'approbation de la FDA mais doit reprendre les éléments du PI et PPI. Le règlement est présenté sous la forme d'une liste de 8 critères (95) que l'on doit retrouver dans les informations écrites pour les consommateurs.

- Critère 1 : nom du médicament, indications d'utilisation, mesures d'efficacité du traitement
 - Le nom doit être clairement lisible, les indications doivent être celles approuvées par la FDA lors du dépôt de dossier de commercialisation et les informations relatives au suivi de l'efficacité du traitement doivent être compréhensibles.
- Critère 2 : Contre-indications et les mesures à prendre si elles s'appliquent
 - Les contre-indications doivent être clairement énumérées et les consommateurs doivent être encouragés à contacter leur médecin en cas d'affection justifiant l'arrêt de l'utilisation du médicament.
- Critère 3 : Instructions sur l'utilisation, la conservation et les surdoses
 - Les dosages recommandés doivent être renseignés et des recommandations de suivi du traitement tel que recommandé par le prescripteur doivent être formalisées. Si la prise du produit nécessite un mode d'emploi il doit également être renseigné.
 - Les informations relatives à la prise du médicament doivent être renseignées : prendre avant un repas, ne pas écraser le comprimé ou encore les horaires de prises par exemple.

- Les signes d'une overdose doivent être listés afin que les patients puissent reconnaître les symptômes et les instructions sur la prise en charge doivent être formalisées.
- Critère 4 : Précautions et avertissements
 - Les médicaments renseignés dans la section contre-indications doivent être inclus dans les précautions et avertissements. Les patients doivent être encouragés à garder une liste de tous les médicaments qu'ils prennent afin d'en informer leur médecin ou pharmacien.
 - Dans le cas où le médicament est à risque d'entraîner une tolérance ou une dépendance, le consommateur doit en être informé. Les signes et symptômes de tolérance ou de dépendance doivent être énoncés dans des termes compréhensibles pour le consommateur.
- Critère 5 : Effets indésirables graves ou fréquents
 - Le consommateur doit être informé que la liste n'est pas exhaustive.
- Critère 6 : Informations générales et notification des effets indésirables
 - Le médicament ne doit être utilisé que par le patient pour lequel il a été prescrit.
 - Une déclaration encourageant le patient à échanger avec son médecin ou son pharmacien au sujet du médicament prescrit doit être retrouvée.
- Critère 7 : Les informations doivent être scientifiquement exactes, impartiales et régulièrement actualisées
- Critère 8 : Les informations doivent être présentées dans un format compréhensible et lisible par les consommateurs
-

4. Le labeling de l'OxyContin® : des avertissements insuffisants sur le risque d'addiction

De 1997 à 2001, l'étiquetage de l'OxyContin® n'a pas suffisamment mis en garde les patients contre les risques d'abus et de dépendance. Dans la section des précautions et avertissements, le laboratoire a « omis » d'inclure des mises en garde pour les personnes ayant déjà eu une dépendance à un produit et les symptômes de sevrage des opioïdes n'ont pas été renseignés. Les contre-indications ne renseignent pas le danger pour les personnes ayant déjà été dépendantes et les effets indésirables ne mentionnent aucun symptôme de surdose (96).

L'insuffisance des avertissements sur les risques d'addiction de l'OxyContin[®] est d'autant plus flagrante lorsque son étiquetage est comparé à des produits similaires. Les spécialités MS Contin SRT[®] et l'Oramorph SR[®] sont toutes deux des analgésiques opioïdes oraux à libération prolongée pendant 12 heures. Le premier fut commercialisé dans un premier temps par The Purdue Frederick Company, devenue une branche de Purdue Pharma par la suite. Contrairement à l'OxyContin[®], l'entreprise faisait mention dans la notice destinée aux professionnels de santé du MS Contin SRT[®] du risque de dépendance psychologique et physique suite à une administration répétée de ce médicament. Dans le cas de l'Oramorph SR[®] du laboratoire Roxanne, la notice alertait les professionnels de santé du risque accru pour les personnes avec des antécédents d'abus ou de dépendance aux opiacés ou à d'autres substances de réagir davantage aux propriétés addictives de la morphine (96).

De même, en Europe, Asie et Afrique, l'OxyContin[®] est commercialisé par le laboratoire pharmaceutique Mundipharma, une autre branche de l'entreprise Purdue (97). Pour le même produit, il existait des divergences entre l'étiquetage aux États-Unis et celui retrouvé en Europe. L'indication d'utilisation sur le territoire américain était dans le traitement des douleurs modérées à sévères. En revanche, sur le territoire européen, l'OxyContin[®] ne devait être utilisé que pour le traitement de « douleurs sévères qui ne peuvent être suffisamment traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse (98). » Plusieurs mises en garde étaient retrouvées concernant le risque de dépendance. Ce dernier était renseigné dans les effets secondaires en précisant que « la formation d'une habitude peut se produire chez les patients recevant une administration répétée du produit (99). »

5. Une modification toujours trompeuse

Nous avons vu précédemment que les informations contenues dans le labeling peuvent être révisées à la demande de la FDA ou à la demande du fabricant. Entre 1997 et 2001, de nombreux rapports faisant état d'abus, de dépendance et de décès dus à des analgésiques opioïdes prescrits sur ordonnance sont remontés à la FDA. L'OxyContin[®] était déjà, à l'époque de ces rapports, considéré comme au cœur du problème (100).

En juillet 2001, la FDA a demandé à Purdue Pharma de modifier l'étiquetage de son produit afin de renforcer les avertissements concernant le risque d'abus et de dépendance. L'indication d'utilisation a été modifiée de « douleur modérée à sévère lorsque l'utilisation d'un analgésique opioïde est nécessaire pendant plus de quelques jours » à « pour la gestion de la douleur modérée à sévère lorsqu'un analgésique opioïde continu, fonctionnant 24 heures sur 24, est nécessaire pendant une période prolongée (96). » Malgré plusieurs rapports et de nombreux décès par overdose avérés, l'indication d'utilisation n'a pas été restreinte aux douleurs sévères d'origines cancéreuses comme cela aurait dû être le cas.

La FDA a également demandé au laboratoire d'insérer un encadré d'avertissement dans le *package insert* à la section « Abus de médicaments et dépendance (100). » Cet encadré correspond au « *black box warning* ». Aux États-Unis, cela représente la forme la plus stricte d'avertissement pour les médicaments et dispositifs médicaux et permet d'alerter le public et les professionnels de santé sur les effets secondaires graves du produit (101).

Cependant, cette modification ne porte pas sur la dépendance que peut entraîner la prise du médicament dans un contexte de prescription mais sur son usage illicite et détourné. Le risque de dépendance, dans les conditions de prescription conformes à l'autorisation de mise sur le marché a été omis, de sorte que seul le mésusage du médicament a été perçu comme pouvant mener à une addiction. Ainsi, la révision de l'étiquetage a créé une fausse distinction entre dépendance physique et addiction.

Selon le laboratoire, l'abus et l'addiction sont séparés et bien distincts de la tolérance pharmacologique et de la dépendance physique. Purdue Pharma a véhiculé aux médecins le fait que le patient qui exige de nouvelles prescriptions pour ses douleurs chroniques est un patient pour lequel le dosage était inadéquat. En ne considérant pas ces signes comme des symptômes de dépendance, les médecins ont été encouragés à augmenter les doses d'OxyContin® (96).

Les modifications d'étiquetage n'ont pas eu l'effet escompté puisqu'au lieu de restreindre les indications elles ont, au contraire, permis à Purdue Pharma d'en élargir la liste.

Le laboratoire a profité de ces modifications pour élargir l'utilisation de l'OxyContin® dans la gestion de la douleur. Puisque le produit était dorénavant recommandé « pour la gestion de la douleur modérée à sévère lorsqu'un analgésique opioïde continu, fonctionnant 24 heures sur 24, est nécessaire pendant une période prolongée » alors le laboratoire a étendu l'usage de l'OxyContin® comme un analgésique de première ligne pour soulager toutes les douleurs modérées et étendre l'indication aux douleurs post-opératoires (102).

En mars 2002, face aux données remontées par les différents États sur la situation des opioïdes dans leur territoire, la FDA a convoqué un comité de dix experts. Ce groupe de travail était composé de membres de la FDA, de la DEA, du SAMHSA (*Substance Abuse and Mental Health Services Administration*) et du NIDA (*National Institute on Drug Abuse*). L'ordre du jour portait sur l'indication d'utilisation de l'OxyContin : celle-ci devait-elle être restreinte pour interdire la commercialisation dans le cadre de douleurs chroniques courantes (103) ?

Sans surprise, le comité n'a pas voté en faveur du changement d'indication. En effet, parmi ces dix experts, cinq ont déclaré avoir des liens d'intérêt avec Purdue Pharma en tant que conférenciers pour le laboratoire. Trois autres ont déclaré avoir travaillé comme consultants ou conférenciers pour d'autres entreprises pharmaceutiques (104). La FDA avait l'opportunité de reprendre le contrôle de la prescription des opioïdes et d'enrayer la crise dès 2002 mais ne l'a pas saisie.

6. Objectif d'élargir l'indication d'utilisation à l'arthrose

Dès 1996, le laboratoire Purdue avait pour objectif d'élargir les indications thérapeutiques de l'OxyContin® à toutes les formes de douleur musculo-squelettiques dont l'arthrose. Cette indication n'avait pas été retenue lors du processus d'approbation du dossier de mise sur le marché par la FDA au début des années 90.

Le Dr Curtis Wright était un examinateur médical de l'OxyContin® pour la FDA. Il a été convoqué par les autorités judiciaires dans le cadre du procès opposant le district du Mississippi contre le laboratoire Purdue Pharma. Sa déposition est un document dorénavant public qui en dit long sur le rôle du laboratoire dans la crise.

En mars 1993, le Dr Wright a informé le laboratoire que l'autorité de santé était réticente à approuver cette indication d'utilisation car elle estimait que l'OxyContin® n'était pas approprié pour les patients souffrant d'arthrose. Il a alerté les équipes de Purdue Pharma que la FDA n'approuverait pas un protocole prévu pour tester l'efficacité des opioïdes dans le traitement de l'arthrose. Il leur a suggéré de réécrire le protocole afin qu'il indique que les patients souffrant d'arthrose soient considérés comme des modèles de douleur au lieu d'être les patients ciblés. Le protocole d'étude a été rédigé en ce sens et la FDA a approuvé l'OxyContin® (105). Elle n'a cependant jamais approuvé son utilisation dans cette indication. Pourtant, Purdue Pharma a commencé à promouvoir l'OxyContin® pour des douleurs d'arthrose dès 1999.

7. Des relations étroites entre les autorités et les laboratoires

Le conflit d'intérêts désigne « toute situation d'interférence entre un intérêt public et des intérêts publics ou privés qui est de nature à influencer ou à paraître influencer l'exercice indépendant, impartial et objectif d'une fonction (106). » Il est intéressant de noter que les deux médecins ayant initialement approuvé l'OxyContin® en 1995, le Dr Douglas Kramer et le Dr Wright, ont rejoint Purdue Pharma peu de temps après avoir quitté la Food and Drug Administration.

Les Américains utilisent un terme pour définir cette pratique : les *revolving doors*. Tout comme les portes tambour qui tournent sans cesse, il n'est pas rare de voir des employés du secteur public et privé entretenir des arrangements personnels. Lors des vingt dernières années, plusieurs membres de la FDA impliqués dans des approbations de médicaments ont rejoint de grands groupes pharmaceutiques (103). Une étude de 2018 révèle que 11 des 16 examinateurs médicaux pour des dossiers de soumission impliqués dans l'approbation de 28 produits travaillent dorénavant pour les laboratoires pour lesquels ils ont réglementé le produit (107).

Ces exemples de conflits d'intérêts sont un cas d'école : l'employé de la FDA favorise la mise sur le marché du produit du laboratoire en accordant l'approbation et l'employé s'assure, par la même occasion, une place au sein du même laboratoire quelques années plus tard. Comme dans beaucoup de pays, les salaires du secteur public sont peu élevés. La stratégie est donc de faire ses classes au sein des instances publiques afin d'en connaître les rouages pour ensuite s'établir dans le secteur privé avec toutes les connaissances acquises.

Sans limites, les employés de la FDA resteront tentés de faire passer leurs intérêts et ceux de leur futur employeur avant la santé publique des citoyens américains.

B. L'ACTIVITÉ PROMOTIONNELLE DES MÉDICAMENTS SUR ORDONNANCE AUX ÉTATS-UNIS

1. The Office of Prescription Drug Promotion (OPDP)

La FDA est divisée en plusieurs centres et bureaux. Le *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) réglemente les médicaments en vente libre et sur ordonnance au sein de la FDA. Le CDER regroupe lui-même plusieurs bureaux dont *The Office of Prescription Drug Promotion* (OPDP) en charge de réglementer la promotion des médicaments sur ordonnance (108).

Aux États-Unis, le *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* et le 21 CFR Part 202 régissent la manière dont les sociétés pharmaceutiques peuvent promouvoir les médicaments sur ordonnance auprès des professionnels de santé et des consommateurs (109). Le FD&C Act comprend à la fois la surveillance de l'étiquetage des médicaments mais également de la publicité pour les médicaments délivrés sur ordonnance.

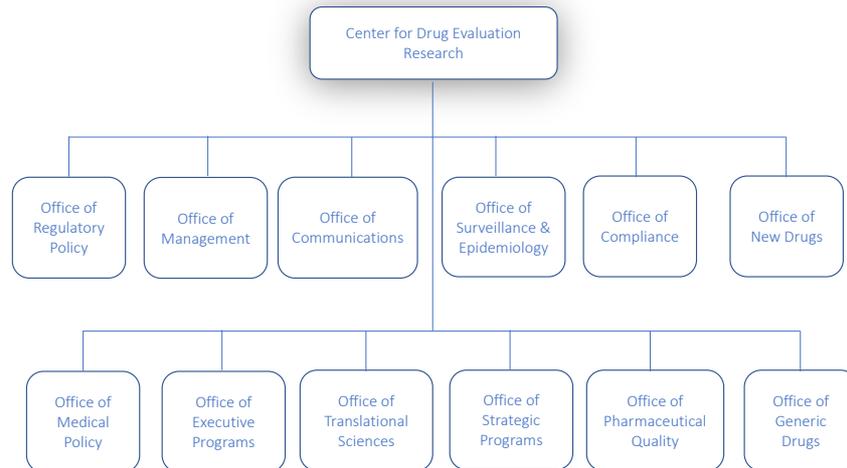


Figure 13 : Organisation des différents bureaux découlant du CDER (111).

La loi exige que les publicités et l'étiquetage des médicaments délivrés sur ordonnance soient véridiques, équilibrés et non trompeurs (110). Il existe trois exigences essentielles. L'une correspond au fait que les entreprises ne doivent promouvoir que les utilisations conformes au labeling déposés et approuvés par la FDA. De plus, le matériel promotionnel ne doit pas être faux ou trompeur, c'est-à-dire que le laboratoire ne peut pas présenter son médicament comme étant plus efficace, plus sûr ou moins addictif par exemple. Enfin, la présentation des avantages et des risques associés au produit doit être équilibrée (111).

Les examinateurs de l'OPDP sont responsables de l'évaluation de la publicité et de l'étiquetage promotionnel des médicaments sur ordonnance. L'activité promotionnelle pour les médicaments sur ordonnance comprend les annonces placées dans les magazines, les périodiques, les revues et les journaux ainsi que la publicité diffusée à la télévision et à la radio. Les laboratoires pharmaceutiques doivent fournir le matériel promotionnel aux examinateurs. Ces derniers soumettent, en retour, des commentaires écrits sur le matériel proposé pour garantir une communication non ambiguë des lois et règlements relatifs à la promotion des médicaments sur ordonnance.

2. Le pouvoir coercitif de la FDA : les Advisory Action Letter

Dans le cadre de leur mission, les membres de l'OPDP doivent également engager des actions de conformité sur les matériels promotionnels considérés comme faux ou trompeurs, comparer l'étiquetage des produits et les matériels promotionnels de divers produits étroitement liés afin de s'assurer que les exigences réglementaires sont appliquées de manière cohérente et équitable et assurer la liaison entre l'OPDP et d'autres divisions de la FDA sur les questions de promotion (112). Si les examinateurs constatent que le matériel promotionnel ne respecte pas ces exigences alors ils peuvent émettre deux types de lettres : la *Notice Of Violation* (Notification de violation) et la *Warning Letter* (Lettre d'avertissement.)

La *Notice of Violation* est une première notification aux entreprises pour leur signaler le fait que la FDA a connaissance de leur violation de la législation fédérale. La lettre d'avertissement notifie à l'entreprise que la FDA considère que la publicité est en violation du FD&C Act et des autres réglementations fédérales dont le 21 CFR 202. Si la violation n'est pas corrigée rapidement et de manière adéquate alors la FDA a un pouvoir coercitif et peut contraindre le laboratoire à se plier à la réglementation (113).

La réglementation précise que tout document qui relève d'une activité promotionnelle pour un médicament sous ordonnance doit être soumis à la FDA pour approbation. Cependant, il n'est pas requis que ce matériel soit approuvé avant son utilisation (114).

Si l'approbation n'est pas obligatoire, il ne faut pas être surpris d'apprendre que les laboratoires pharmaceutiques « jouent » avec la loi. La FDA n'a pas le nombre de collaborateur suffisant pour étudier l'intégralité du matériel promotionnel qui lui est envoyé. En 2002, il n'y avait que 39 employés pour examiner 34 000 éléments de matériel promotionnel (32). C'est d'ailleurs une stratégie des laboratoires que de noyer les employés sous la paperasse pour éviter que l'autorité ne soit trop pointilleuse. Ce n'est pas éthique mais ce n'est pas illégal pour autant. La FDA ne peut décemment pas assurer que l'activité promotionnelle est véridique, équilibrée et communiquée sur la base de faits scientifiques avérés.

L'absence d'approbation des documents promotionnels a priori par les autorités n'est pas considéré comme un risque par les États-Unis. Ils estiment que la promotion doit être basée sur le dossier *labeling* présenté à la FDA avant commercialisation. Ainsi, si le *labeling* a fait l'objet d'une revue et d'une approbation en amont alors il n'est pas nécessaire de revoir le matériel promotionnel.

3. Les différents types de matériel promotionnel des médicaments sur ordonnance

Il existe cinq types de matériel promotionnel, appelés en anglais : *product claim*, *reminder*, *institutional*, *help-seeking/disease awareness* et *coming soon*.

a. *Product claim – Allégation du produit*

Il s'agit du type le plus courant utilisé par les laboratoires. Il s'agit par exemple d'annonces dans des revues, de publicités télévisées, de diapositives, de sites web consacrés aux produits ou de mails publicitaires.

Ces allégations incluent le nom du médicament, des données sur l'indication approuvée ainsi que les avantages et les risques du produit. Les risques et les avantages doivent être présentés de manière équilibrée. L'équilibre dépend à la fois du contenu des informations retrouvées dans le matériel promotionnel mais également de la manière dont les informations sont présentées (110).

b. *Reminder - Rappel*

Ce type de matériel promotionnel ne comprend pas les indications, les recommandations posologiques ou des informations sur la maladie traitée. La publicité de rappel part du principe que le public connaît le médicament et son utilisation, elle ne mentionnera donc que le nom commercial, la forme posologique, le nom du fabricant et le prix. Les laboratoires ne sont également pas tenus d'inclure des informations sur les risques liés au médicament. En revanche, dans le cas de mise en garde particulière pour un médicament telle qu'une black box, alors la publicité de rappel n'est pas autorisée (115).

c. *Institutional Ad – Publicité institutionnelle*

Ce type de matériel promotionnel ne présente pas de médicament en particulier mais plutôt une entreprise pharmaceutique et un domaine de recherche. Ces publicités sont souvent retrouvées dans des revues où l'entreprise pharmaceutique se met en avant et s'assure de l'attractivité de la page publicitaire pour capter l'attention du lecteur et rendre le futur patient familier aux produits du laboratoire en question (110).

d. Help-seeking and Disease awareness – Recherche d'aide et sensibilisation à la pathologie

Ce type de publicité traite d'une maladie ou d'un état pathologique en particulier mais elle ne recommande ou ne suggère pas un traitement médicamenteux spécifique. On retrouve, le plus souvent, le nom d'une société pharmaceutique et un numéro à appeler pour avoir de plus amples informations (110).

e. Coming soon – Bientôt disponible

Comme son nom l'indique, la publicité bientôt disponible annonce le nom d'un nouveau médicament qui n'a pas encore été approuvé mais qui ne tardera pas à l'être.

Les laboratoires pharmaceutiques ont, en revanche, l'interdiction de présenter des revendications d'efficacité ou de sûreté du produit, il est également interdit de laisser entendre à une supériorité du médicament par rapport à un autre déjà sur le marché. C'est une forme de publicité similaire à la bande-annonce d'un film.

4. La publicité directe pour les médicaments (Direct-To-Consumer Pharmaceutical advertising)

Le Direct-To-Consumer Pharmaceutical Advertising ou DTCPA correspond à la publicité des produits pharmaceutiques directement auprès des consommateurs en tant que patients. Il a été démontré que ce type de publicité entraîne une augmentation des ventes de médicaments sur prescription et entraîne une surutilisation potentielle des médicaments (116).

Il y a de plus en plus de préoccupations envers ce type d'activités promotionnelles en raison des médicaments présentant des risques graves et faisant l'objet d'une forte publicité. Les États-Unis et la Nouvelle Zélande sont les seuls pays à autoriser cette forme de publicité qui consiste à promouvoir des médicaments en utilisant les allégations d'efficacité et de sûreté (117). Elle constitue le type le plus important de communication sanitaire auquel le public est confronté (118). Au sein de la FDA, la *Drug Marketing, Advertising and Communications* (DDMAC) est responsable de la réglementation relative à la DTCPA.

En 1981, le laboratoire Merck diffuse la première publicité directement adressée au consommateur dans le magazine mensuel « Reader's Digest » à propos de la commercialisation de son vaccin antipneumococcique Pneumovax®. L'année suivante, en 1983, la société Boots Pharmaceuticals diffuse la première publicité à la radio pour promouvoir un anti-inflammatoire moins cher que celui déjà présent sur le marché (119).

a. L'assouplissement des règles

En 1995, la FDA a commencé à réfléchir à un assouplissement des règles de DTCPA en raison du temps et du coût que cela exigeait pour les entreprises pharmaceutiques. En 1999, une version définitive de la réglementation a été approuvée.

La publicité directe envers les consommateurs reste autorisée tant que les annonceurs incluent les risques majeurs ainsi que les dispositions adéquates permettant au consommateur de s'informer davantage s'il le souhaite (111). Ce type de matériel promotionnel est très utilisé par les annonceurs car il permet de cibler le patient directement et de le convaincre qu'il devient d'autant plus « acteur de sa maladie » s'il peut exiger la prescription d'un produit par rapport à un autre à son médecin. En 1990, les dépenses totales en matière de DTCPA s'élevaient à 47 millions de dollars mais après l'allègement de la réglementation, les dépenses totales n'ont cessé d'augmenter jusqu'à atteindre 5 milliards de dollars en 2006 (117).

La majorité du budget est utilisée pour les publicités télévisées. Un citoyen américain regarde jusqu'à neuf publicités pour des médicaments par jour. Il a même été calculé que cela représente seize heures par an, ce qui dépasse le temps moyen que passe ce même patient avec son médecin traitant annuellement (120). Les entreprises se concentrent maintenant sur internet comme nouvelle plateforme de DTCPA avec des investissements qui s'élèvent à 59 millions de dollars en 2003 (117).

Les campagnes publicitaires commencent le plus souvent l'année suivant l'introduction du médicament sur le marché. En 2005, le groupe PhRMA (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*) a recommandé aux fabricants de retarder leurs campagnes publicitaires pour les nouveaux produits afin de permettre aux professionnels de santé d'être suffisamment informés (121). Une étude récente de l'Institute of Medicine a recommandé à la Food and Drug Administration de restreindre la DTCPA pour les médicaments sur ordonnance car les industries ne sont pas en mesure d'assurer la sécurité des patients avec l'utilisation accrue des médicaments sur ordonnance (122).

b. Les difficultés de la FDA dans la maîtrise de la publicité

La FDA ne semble pas maîtriser la surveillance qu'elle est dans l'obligation d'effectuer dans le cadre de la publicité directement adressée aux consommateurs. Le nombre de mesures réglementaires prises à l'encontre de laboratoires pharmaceutiques n'a fait que diminuer de 1997 à 2006 (123). Il est possible d'expliquer la faiblesse de surveillance de la FDA grâce à trois observations.

En 2002, le *Secretary of Health and Human Services* (le Secrétaire à la Santé et aux Services Sociaux) a exigé que l'ensemble des projets d'*Advisory Action Letter* soient révisés et approuvés par *The Office of Chief Counsel* (Bureau du Chef du contentieux) avant leur publication. Cet examen juridique a entraîné une diminution du nombre de lettres émises ainsi qu'un retard d'envoi des lettres approuvées. Ainsi, les lettres approuvées ont été envoyées aux laboratoires concernés bien après le lancement de la campagne publicitaire. En 1997, 142 lettres ont été envoyées mais seulement 28 en 2002 (124).

La deuxième observation concerne le nombre de personnes dédiées, au sein de la FDA, pour le contrôle des publicités. Ce nombre est resté stable alors que la quantité de travail n'a cessé d'augmenter. En 2002, il n'y avait que trois employés de la FDA en charge de l'examen des publicités adressées aux consommateurs. En 2004, alors que les dépenses consacrées à cette forme de publicité par les laboratoires ont augmenté de 45%, le nombre de salariés en charge de l'examen est passé de trois à quatre (124).

La troisième observation concerne les laboratoires et leur tendance à envoyer une importante quantité de matériel promotionnel à la FDA dans le but de lancer leurs campagnes promotionnelles bien avant un potentiel retour des autorités. De 1997 à 2006, près de 84% des retours de la FDA aux laboratoires concernent des publicités directes aux consommateurs pour avoir minimisé le risque ou exagéré l'efficacité du produit promu. Il a fallu, par exemple, attendre cinq ans après le début de la campagne promotionnelle du Zoloft® (sertraline) pour que la FDA intervienne auprès de Pfizer, le laboratoire qui le commercialisait. Le contenu omettait les informations concernant le risque de suicide chez les patients.

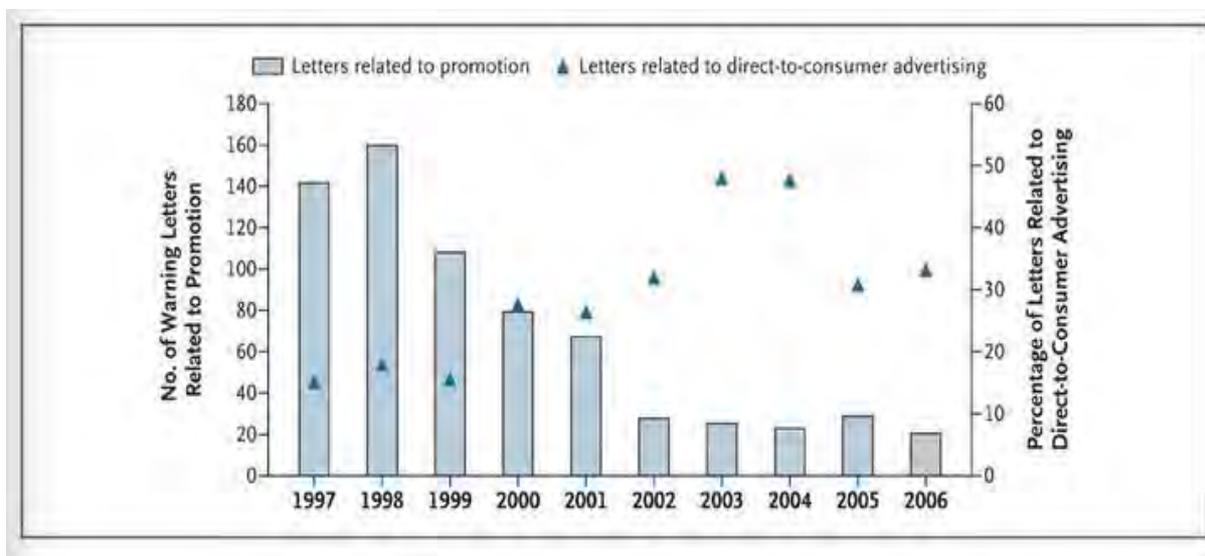


Figure 14 : Tendances en matière d'application par la FDA de la loi régulant la promotion des médicaments sur ordonnance de 1997 à 2006 (118).

La FDA ne semble pas en mesure d'appliquer les réglementations propres à la publicité des médicaments sur ordonnance et cela a joué un rôle primordial dans la crise des opioïdes aux États-Unis.

II. DIRECT-TO-CONSUMER PHARMACEUTICAL ADVERTISING : L'EXEMPLE DE L'OXYCONTIN®

A. PARTNERS AGAINST PAIN

Nous avons abordé précédemment la campagne de Purdue Pharma « *Partners against pain* » via une brochure distribuée aux patients. La campagne comportait également des vidéos publicitaires, des spots radios et des publicités ciblées. Elle avait pour but de sensibiliser les futurs consommateurs sur la légitimité de leur plainte afin de les rendre acteurs de leur maladie face à leur médecin. Ces « Partenaires contre la douleur » se présentaient comme une entité indépendante regroupant des patients, des prestataires de santé et des soignants mais les enquêtes successives à la crise ont mis en lumière une fausse organisation populaire créée de toutes pièces par le laboratoire pour mettre en place une campagne de désinformation générale planifiée (96).

La brochure sous forme de questions et réponses ne mentionne pas le nom du laboratoire Purdue mais il y a quelques éléments qui permettent d'identifier la provenance des informations. À la question « Aurais-je besoin d'une prescription pour mes antidouleurs » la réponse est « *pour traiter les douleurs légères, les médicaments en vente libre qui ne nécessitent pas d'ordonnance peuvent soulager la douleur. Mais pour les douleurs plus intenses, des médicaments plus puissants peuvent être nécessaires. Les médicaments puissants comprennent la morphine (dites : moreFEEN) et l'oxycodone (dites : ox-ee-KOH-dohn).* »

La brochure ne mentionne pas les différents types de douleur, ni le bon usage des différents paliers d'antidouleurs. En revanche, elle précise bien la phonétique des deux médicaments mentionnés afin que le patient puisse les prononcer correctement quand il les demandera à son médecin. De plus, elle ne renseigne que deux « médicaments puissants ». D'une part, le terme de puissance n'a pas de valeur pharmacologique et d'autre part cette brochure étant supposée vulgariser la douleur, elle ne renseigne pas le patient sur les autres types de traitements et la prise en charge de la douleur. La loi exigeant que le matériel promotionnel soit véridique, équilibré et non trompeur n'a pas été respectée.

B. « I'VE GOT MY LIFE BACK »

En 1998, le laboratoire Purdue Pharma a diffusé à la télévision américaine une vidéo promotionnelle de l'OxyContin® : « *I've got my life back* ». Cette vidéo regroupe les témoignages de vrais patients d'âge moyen souffrant de douleurs, et consommant le médicament, associés au témoignage d'un médecin spécialiste de la douleur et d'une voix off. La cible publicitaire est un public d'âge moyen souffrant de douleurs chroniques. Les patients-acteurs sélectionnés remplissent ces critères et la vidéo a été majoritairement diffusée lors des coupures publicitaires des émissions du soir ayant comme audience la cible envisagée par Purdue Pharma.

Cette vidéo promotionnelle est d'autant plus marquante qu'elle a été créée exactement comme une publicité pour un produit ménager ou une lessive. A l'instar de ces publicités qui promettent des miracles contre les tâches tenaces, les patients ayant pris l'OxyContin® ont retranscrit leur changement de vie spectaculaire, comme en témoigne *in fine* le slogan publicitaire « *I've got my life back* ».

Plusieurs scénarios sont retranscrits : une dame souffrant de lombalgie chronique raconte qu'elle ne pouvait plus être présente dans la vie de ses petits-enfants à cause de cette douleur. La séquence suivante la montre dans une piscine, entourée de sa famille et jouant avec ses petits-enfants afin de bien illustrer l'avant-après et les bienfaits du traitement. Il y a également cette jeune femme diagnostiquée d'une polyarthrite rhumatoïde à l'âge de 25 ans qui marche par le suite dans un jardin avec son compagnon. Elle est souriante, elle sent les fleurs, il fait beau et elle raconte que le médicament lui a permis de redevenir active, que ça ne l'a pas rendue apathique, qu'en regardant des photos d'elle avant le traitement elle n'a pas l'air heureuse alors que maintenant « *life is wonderful again, i have found life again and it's worth living now.* » (*la vie est merveilleuse à nouveau, j'ai retrouvé la vie et elle vaut la peine d'être vécue maintenant*) (125).

Cependant, le témoignage de patients ne suffit pas. Il est nécessaire d'apporter une légitimité scientifique aux propos tenus et rien de tel qu'un médecin spécialiste de la douleur pour convaincre l'auditoire. Dans la vidéo, le Dr Alan Spanos exhorte les médecins à envisager de prescrire plus d'opioïdes : « *il n'y a pas de question à se poser : notre meilleur et le plus efficace des traitements antidouleur est le traitement par opioïdes. Cependant, ce sont ces mêmes opioïdes qui ont la réputation de causer des addictions et d'autres choses terribles alors qu'en fait le taux d'addiction, parmi les patients prenant des opioïdes, est nettement inférieur à 1%. L'effet antidouleur ne s'épuise jamais, ces médicaments marchent en continu et il n'existe pas d'effets indésirables graves. Donc ces médicaments, qui je le répète encore, sont notre meilleure option pour traiter la douleur, devraient être beaucoup plus utilisés qu'ils ne le sont actuellement* (126). »

Les propos du Docteur Spanos concernant l'effet antidouleur continu étaient illustrés par un graphique présentant les taux d'OxyContin® dans le sang en fonction du temps (Figure 15 ci-dessous)

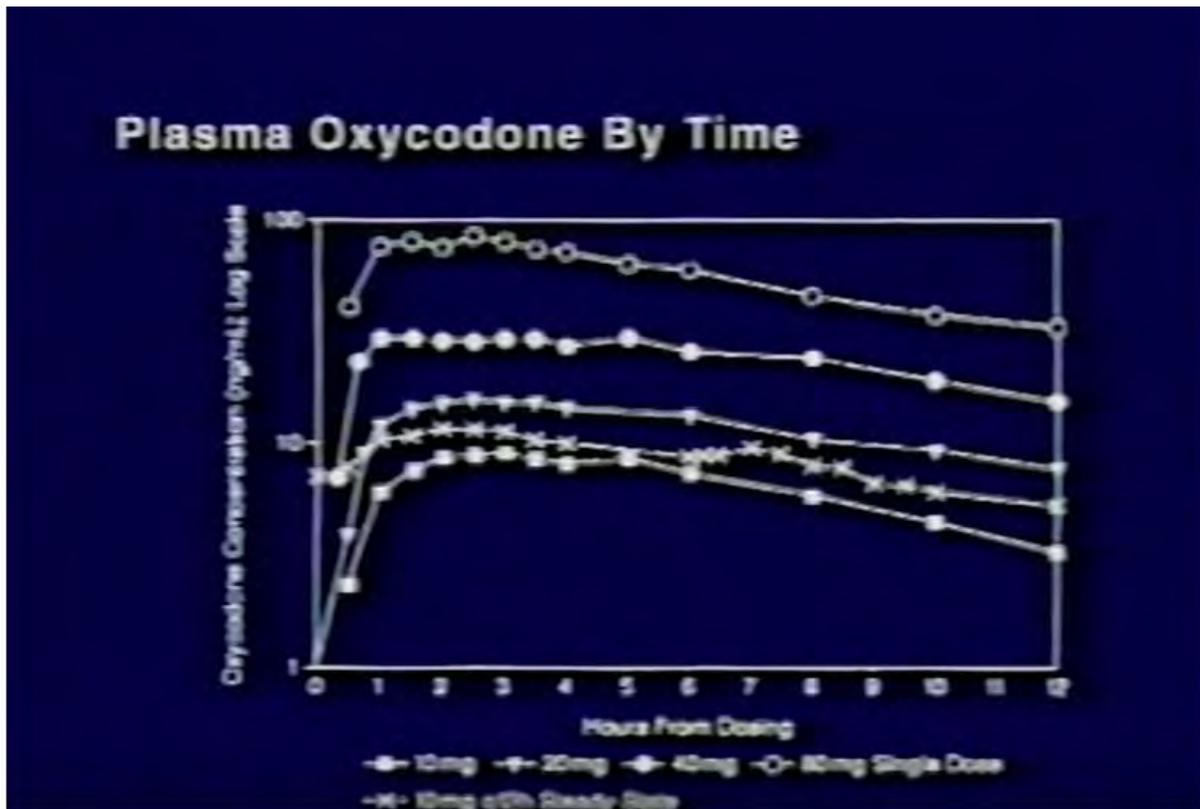


Figure 15 : Niveaux d'OxyContin® dans le sang. Extrait de la vidéo promotionnelle de Purdue Pharma.

Le graphique semble indiquer que l'OxyContin® reste à des niveaux stables dans le sang pendant douze heures conformément aux déclarations du laboratoire qui promet un contrôle soutenu de la douleur pendant ce laps de temps. Cependant, ce graphique présente une échelle logarithmique au lieu d'une échelle linéaire ce qui en fausse la lecture. Sur une échelle linéaire, la valeur entre deux points consécutifs d'une même ligne ne change pas. A l'inverse, la valeur entre deux points d'une échelle logarithmique change. Si ce graphique avait été présenté sous sa forme logarithmique alors les téléspectateurs auraient vu une courbe décroissante car l'effet de l'OxyContin® s'estompe bien avant la période annoncée par le laboratoire.

En 2012, un journaliste du Milwaukee-Wisconsin Journal est parti à la recherche des patients figurant dans la publicité. Sur les sept, deux sont morts d'overdose, un est devenu dépendant et s'est retrouvé à la rue, trois ont déclaré que le médicament les avait aidés et la dernière n'a pas souhaité répondre (127). Plus tard, des membres de la FDA accuseront le laboratoire de ne pas avoir soumis cette vidéo promotionnelle conformément à la loi.

C. LA DÉSINFORMATION PLANIFIÉE

Le laboratoire ne s'est pas arrêté là. La stratégie marketing de l'OxyContin® a été planifiée sur le schéma posologique d'une prise toutes les douze heures, offrant un avantage significatif par rapport aux analgésiques à courte durée d'action (3 à 6 heures) (128).

Lorsqu'un produit entre sur le marché, l'entreprise pharmaceutique rédige un plan budgétaire qui correspond à un état prévisionnel des recettes et des dépenses présumées. Afin d'établir un budget prévisionnel il faut recenser, identifier puis classer les dépenses et les recettes. La prévision permet de fournir un plan global du budget dans le futur. Le plan budgétaire de l'OxyContin® datant de 1998 a été rendu public et il décrit l'importance du schéma posologique pour les ventes « *nos études de marché indiquent que la caractéristique la plus importante des comprimés d'OxyContin®, au-delà de la familiarité de l'oxycodone, est le schéma posologique q12h. Dans les sept projets d'études de marché préalables au lancement, les professionnels de la santé ont déclaré que c'était la raison la plus convaincante de prescrire les comprimés d'OxyContin® (129).* »

Cependant, diverses études ont démontré que l'OxyContin® ne soulageait pas la douleur pendant tout l'intervalle posologique et de nombreux patients avaient recours à des analgésiques de courte durée d'action entre les douze heures (130)(131). Chez d'autres patients, l'efficacité antidouleur est retardée et peut entraîner un surdosage même en respectant la posologie préconisée par l'autorisation de mise sur le marché (132). Purdue Pharma avait connaissance de cette variabilité inter-individuelle.

L'inventeur de l'OxyContin®, le Dr Robert F. Kaiko, a témoigné en ce sens dès 1999 en reconnaissant qu'il n'avait aucune preuve de l'efficacité de son produit sur une telle durée (133). Le laboratoire aurait dû notifier aux médecins et aux patients les différentes réponses et l'importance de la titration de la dose individuelle mais Purdue a préféré conseiller aux médecins d'augmenter les doses dans le cas où leurs patients ne ressentent pas un soulagement pendant douze heures (129). En encourageant la prescription de doses toujours plus élevées en réponse à une douleur, le laboratoire a consciemment encouragé et généré la dépendance.

D. 2003 : LA WARNING LETTER DE LA FDA POUR UNE CAMPAGNE PUBLICITAIRE DÉSÉQUILIBRÉE

Le 2 octobre 2002, le laboratoire a publié une publicité de l'OxyContin® dans le *Journal of the American Medical Association* (JAMA), une revue médicale internationale créée en 1883 et qui publie des travaux de recherches ainsi que des articles sur les sciences biomédicales (134). Cette publicité déclarait « *When it's time to consider q4-6h opioids...remember, effective relief takes just two* » (Lorsqu'il est temps d'envisager des opioïdes de durée d'action de 4 à 6 heures, n'oubliez pas qu'un soulagement efficace n'en nécessite que 2) (135).

Le laboratoire encourage le patient à solliciter son médecin prescripteur pour recevoir une ordonnance d'OxyContin® permettant une libération prolongée de douze heures et donc seulement deux prises par jour. Purdue n'a cependant pas mentionné le potentiel d'abus de son médicament et n'a cité que quelques-uns des effets secondaires tels que la nausée, la constipation, la sédation, les vomissements, les étourdissements, les maux de tête et la sécheresse buccale. L'abus, la dépendance ou le détournement ne sont, en revanche, pas mentionnés. Il y a eu un choix délibéré de ne citer que des effets indésirables « classiques » en omettant les plus dangereux.

Le 13 novembre 2002, une autre publicité a également été publiée dans le JAMA. Elle présentait un père et son fils en train de pêcher et était titrée « *There can be life with relief* » (la vie est possible en étant soulagé) (136). Cette image optimiste était accompagnée d'une photo de deux gobelets étiquetés 8 AM (8 heures) et 8 PM (20 heures) pour illustrer les deux prises que permettent l'OxyContin® à libération prolongée en comparaison avec les six prises des autres médicaments. Ici aussi, Purdue a omis de renseigner les informations sur les risques d'abus ainsi que les éléments de la black box.

En 2003, la FDA a envoyé au laboratoire Purdue Pharma une lettre d'avertissement (Warning Letter) en accusant la société de publicité mensongère. La *Division of Drug Marketing, Advertising and Communications* (DDMAC) a examiné les publicités publiées dans le JAMA et a conclu qu'elles étaient en violation du Federal Food, Drug and Cosmetic Act 21 USC 331(a) et (b), 352 (n) et de ses règlements d'application (100).

La lettre développe plusieurs éléments tels que le manque d'informations importantes sur le risque, l'omission de faits importants liés aux abus et risques mortels, la minimisation du risque dans les informations présentées et l'extension excessive de l'indication. *« Les publicités omettent et minimisent les risques sérieux de sécurité associés à l'OxyContin® et le promeuvent pour des utilisations au-delà de ce qui a été prouvé comme étant sûr et efficace. Vos publicités omettent de présenter dans le corps de la publicité des informations critiques concernant les limites de l'utilisation indiquée de l'OxyContin®, le promouvant ainsi pour un éventail beaucoup plus large de patients souffrant de douleurs que ce qui est approprié pour le médicament. »* La lettre statue un peu plus bas *« vos publicités exagèrent grossièrement le profil d'innocuité de l'OxyContin® en ne mentionnant pas dans le corps les risques graves, potentiellement mortels, associés à l'OxyContin®, ce qui peut conduire à la prescription du produit sur la base d'une considération inadéquate du risque. (...) La combinaison (...) de la suggestion d'une utilisation aussi large de ce médicament pour traiter la douleur sans divulguer le potentiel d'abus du médicament et les risques sérieux, potentiellement mortels, associés à son utilisation, est particulièrement flagrante et alarmante dans son impact potentiel pour la santé publique (137). »*

La FDA conclut qu'en raison des problèmes importants de sécurité et de santé publique soulevés par les publicités de Purdue Pharma, le laboratoire doit fournir une réponse détaillée aux questions soulevées dans la lettre d'avertissement. La FDA demande que la réponse contienne un plan d'action avec trois exigences :

- L'arrêt immédiat de la diffusion de ces publicités et de tout autre matériel promotionnel contenant les mêmes violations ou des violations similaires
- Le laboratoire doit fournir un plan d'action pour diffuser des informations exactes et complètes au public ayant reçu la publicité mensongère
- Une déclaration écrite de l'intention du laboratoire à se conformer aux deux premiers points.

En conséquence, le 18 juin 2003, le laboratoire a publié dans le JAMA une rétractation des affirmations et fausses déclarations incluses dans les publicités. Purdue a qualifié la lettre « d'honnête malentendu » concernant le non-respect de la réglementation et a nié vouloir suggérer un potentiel élargissement des indications de l'OxyContin® (138).

La crise des opioïdes constitue un problème majeur de santé publique. Le CDC estime que le fardeau total de l'abus d'opioïdes sur ordonnance coûte 78,5 milliards de dollars par an aux États-Unis. Nous verrons dans la troisième partie la gestion de la crise au niveau fédéral, au niveau de la FDA et au niveau étatique.

TROISIÈME PARTIE : LA GESTION DE LA CRISE

I. LA GESTION GOUVERNEMENTALE DE LA CRISE

A. UNE ORGANISATION FÉDÉRALE

1. Trois types de pouvoir

Les États-Unis représentent une démocratie fédérale qui se divise en 50 États. Ces derniers ont leurs propres lois et leur propre constitution. Chaque État est dirigé par un gouverneur élu pour quatre ans.



Figure 16 : Les 50 États des États-Unis d'Amérique.

L'indépendance des États n'est pas entière car malgré leur grande liberté ils sont sous l'autorité des institutions fédérales. Au niveau fédéral, il existe trois types de pouvoir : le pouvoir judiciaire, le pouvoir législatif et le pouvoir exécutif.

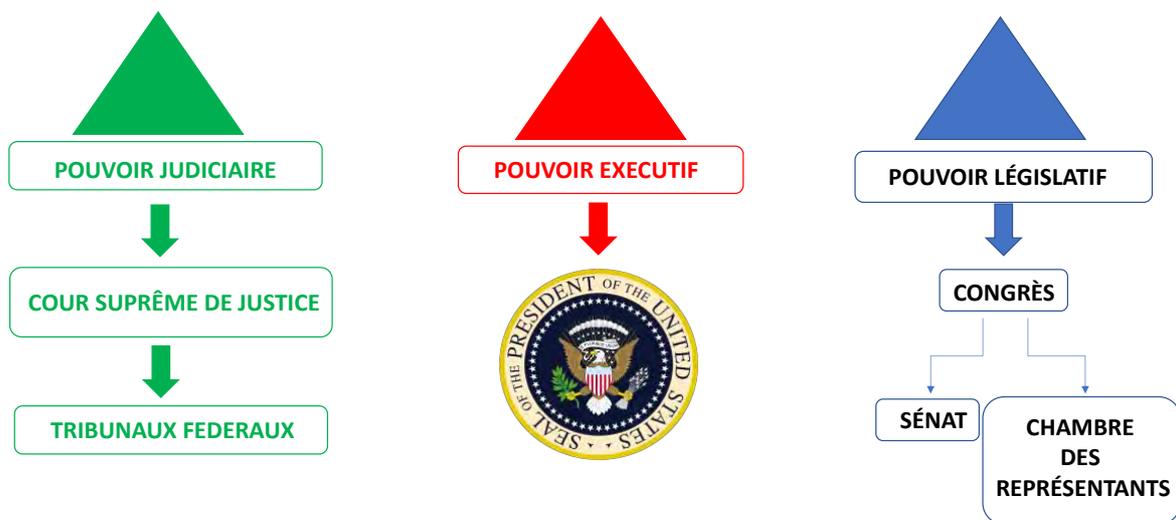


Figure 17 : L'organisation du pouvoir aux États-Unis.

Le pouvoir exécutif est représenté par le Président, élu pour quatre ans, rééligible une fois et assisté par un Vice-Président. Il est chef de l'État, chef du gouvernement et commandant en chef des armées. Le Président nomme les membres de son gouvernement (*administration*) aussi appelés *secretary* et qui sont responsables d'un *Department* (l'équivalent de nos Ministères). On compte quinze ministères du *Department of Agriculture* au *Department of the Treasury* en passant par le *Department of Health and Human Services (DHHS)*. Le Président nomme également les membres de la Cour Suprême de Justice, cette nomination est valable à vie.

Le pouvoir législatif est représenté par le Congrès composé du Sénat et de la Chambre des Représentants. La Chambre est elle-même divisée en deux : les républicains d'un côté et les démocrates de l'autre. Comme son nom l'indique, elle représente les citoyens américains et est composée de 435 représentants élus pour deux ans. Le Sénat est composé de 100 sénateurs (deux par État) élus pour six ans. Par exemple dans le cadre d'un projet de loi, ce dernier doit être soumis aux deux instances. Il est ensuite étudié, amendé, voté et débattu soit à la Chambre soit au Sénat soit aux deux. Enfin, il est soumis au Président pour approbation. Ainsi, le pouvoir législatif détermine les lois fédérales, la mise en application des traités et les taxes fédérales.

Le pouvoir judiciaire est plus divisé. L'organisation fédérale est représentée par la Cour Suprême mais chaque état a son propre système puisqu'ils disposent chacun de leurs propres juridictions. La Cour Suprême s'assure que les lois respectent la Constitution selon l'Article III. Ainsi, elle n'est compétente que sur les cas relevant de la Constitution.

2. Les années Obama : la loi CARA

Le 22 juillet 2016, le Président des États-Unis Barack Obama, a promulgué le *Comprehensive Addiction and Recovery Act* (CARA) ou loi sur l'addiction et le rétablissement, permettant une réponse fédérale à la crise des opioïdes et aux ravages de l'héroïne à travers les États-Unis. La loi établit une stratégie globale autour de trois grands axes, permettant d'étendre les efforts de prévention et d'éducation tout en favorisant l'accès au traitement de la dépendance pour toutes les personnes qui en ont besoin. (139).

Tout d'abord, il est nécessaire de mettre en place des programmes d'information et de prescription sûrs pour toutes les personnes susceptibles d'être traitées ou déjà traitées par des analgésiques opioïdes. Pour ce faire, il faut pouvoir recenser toutes les personnes recevant une telle prescription et les pharmacies délivrant l'opioïde pour améliorer la coordination des soins et s'assurer de la bonne délivrance du message. La loi prévoit de favoriser cette coordination via le plan *Medicare* car ce programme fédéral d'assurance de santé permet l'obtention rapide d'une base de données.

De plus, la loi permet de favoriser les programmes de subventions nécessaires aux États pour assurer la surveillance des médicaments sur ordonnance. Le *Prescription Drug Monitoring Program* (PDMP) est un programme de surveillance des médicaments sur ordonnance permettant de constituer une base de données en ligne pour suivre les prescriptions de substances contrôlées et d'observer le comportement des prescripteurs dans chaque État. Ce programme est essentiel mais les États ont besoin de fonds pour le maintenir et l'améliorer. La législation permet le financement d'un tel programme sur cinq ans. Enfin, il faut favoriser et élargir l'accès au traitement de la dépendance. La loi prévoit, par exemple, que les infirmières et certains assistants médicaux puissent prescrire la buprénorphine dans le traitement de substitution aux opioïdes.

Ce plan a été approuvé par le Sénat à 92 voix contre 2 en juillet 2016. Cependant, c'est le financement qui a posé problème. Les démocrates ont insisté pour que le Sénat puisse voter un financement immédiat des programmes annoncés dans le texte de loi mais les républicains ont déclaré qu'il serait abordé plus tard dans l'année (140). Il y a eu aussi un problème de calendrier car le Congrès a tardé à envoyer au Président Obama le projet de loi de finances. L'année fiscale se terminant le 30 septembre, les membres du Congrès n'ont alors eu que quelques semaines après les vacances estivales pour étudier le projet, en chiffrer le montant et l'inclure, ou non, dans le projet de loi de finances pour l'année à venir. Sans financement, ce projet n'est qu'une belle promesse pour faire face à la crise. Le Congrès a finalement voté pour allouer 181 millions de dollars chaque année au CARA (141) contre les 900 millions demandés par les démocrates.

3. Le choix controversé de l'état d'urgence sanitaire

En janvier 2017, Donald Trump est devenu le 45^{ème} Président des États-Unis. Dès le 29 mars 2017, il a signé un décret établissant la création de la Commission présidentielle de lutte contre la crise des opioïdes (*The President's Commission on Combating Drug Addiction and the Opioid Crisis*) (142). L'objectif de cette commission bipartite est d'étudier la crise et de proposer des recommandations pour la combattre.

Le 31 juillet 2017, Chris Christie, gouverneur du New Jersey et Président de la Commission, a recommandé à Donald Trump de déclarer l'état d'urgence national. La décision doit être prise selon le Stafford Act (aussi appelé le *Stafford Disaster Relief and Emergency Assistance Act*) (143). C'est une loi fédérale permettant de débloquer des moyens financiers et physiques via une Agence du département de la sécurité intérieure, le *Federal Emergency Management Agency* (FEMA) qui est une Agence du département de la sécurité intérieure. Cette Agence permet de coordonner les efforts entre États et de financer toutes les mesures permettant de sortir d'une crise urgente. La stratégie du gouverneur Christie était de débloquer les fonds nécessaires à la mise en place des futures recommandations de sa commission.

Le Président n'a pas attendu pas les recommandations de la Commission pour déclarer, le 26 octobre 2017, l'état d'urgence sanitaire ou urgence de santé publique selon la section 319 du *Public Health Service* (PHS) Act (144). L'état d'urgence est une mesure prise par n'importe quel gouvernement dans le cadre de ce qui est considéré comme un péril imminent. Le péril peut être météorologique, alimentaire ou encore humanitaire. Par exemple, l'état d'urgence a été déclaré aux États-Unis suite à l'ouragan Sandy de 2012 mais aussi en France à la suite des attentats du 13 novembre 2015. Le Congrès doit être tenu au courant de cette décision dans les 48 heures, le département de la Sécurité Intérieure, le département de la Justice ainsi que le *Federal Bureau of Investigation* (FBI) doivent également être notifiés (145). Le rapport de la commission a été rendu au Président le 1^{er} novembre 2017, soit cinq jours après la décision de Donald Trump.

Cela n'est pas un hasard du calendrier mais bien une stratégie politique. Un état d'urgence sanitaire ne permet pas de débloquer autant de ressources qu'un état d'urgence national. En effet, cela ne débloque pas les fonds supplémentaires du gouvernement fédéral. Donald Trump en avait fait une promesse de campagne : éradiquer l'épidémie sur le territoire américain. Cette promesse lui a d'ailleurs permis de gagner l'État du New Hampshire dans la course à la Présidentielle. Malheureusement, et comme souvent en politique, la réalité rattrape vite le gouvernement. L'année 2017 a été marquée par plusieurs ouragans qui ont balayé le territoire américain : l'ouragan Harvey au Texas d'intensité 4 sur 5 et l'ouragan Irma en Floride. Ces catastrophes naturelles ont énormément pesé sur le budget des états d'urgences, ne laissant que peu de fonds pour gérer la crise des opioïdes et cela a pesé dans le choix de la Maison Blanche (146).

À la suite de cette annonce et face aux vives critiques de l'ensemble de l'opinion publique, le pouvoir exécutif a annoncé qu'il allait demander au Congrès de débloquer 6 milliards de dollars sur une période de deux ans (2018-2019) (147). Malheureusement, ce budget est majoritairement axé sur le financement de campagnes de prévention et d'information sur les risques de la toxicomanie en incluant une campagne visant à aider les personnes dépendantes à retrouver un emploi. Ces campagnes sont nécessaires mais elles sont inefficaces tant que le problème du traitement de l'addiction n'est pas pris en charge. En 2016, seulement 10% des américains souffrant de dépendance ont accès aux traitements de substitution à la dépendance aux opioïdes (58). La gestion de la crise ne peut être complète sans financer les traitements, les structures de réinsertion et la formation du personnel soignant sur la prise en charge de la douleur.

B. THE PRESIDENT'S COMMISSION ON COMBATING DRUG ADDICTION AND THE OPIOID CRISIS

Comme mentionné précédemment, la Commission présidentielle de lutte contre la crise des opioïdes avait pour objectif d'établir des recommandations pour permettre de gérer de façon effective la crise des opioïdes. Le compte-rendu final en contenait 56 divisées en quatre grands axes (148).

1. Les subventions fédérales

La Commission propose que les subventions fédérales soient attribuées uniformément car il existe de trop nombreuses Agences Fédérales et de multiples subventions qui imposent aux États des démarches administratives très lourdes pour les obtenir. Le temps perdu en gestion administrative serait du temps gagné en gestion concrète de crise. Il faut également assurer un système de suivi de ces financements. Les investissements ne doivent porter que sur des programmes qui permettent d'atteindre des objectifs quantifiables tout en assurant un système de traçabilité et de responsabilité des États. Enfin, tout cela ne peut être atteint que si les Agences Fédérales et les États collaborent et coopèrent.

2. La prévention de la dépendance aux opioïdes

Cet axe est divisé en trois sections qui, réunies, permettent des mesures de prévention complètes face à la dépendance. Il faut tout d'abord revoir les directives de prescription, les règles de prise en charge de la douleur, la réglementation de l'activité promotionnelle des médicaments et l'éducation des médecins pour qu'ils puissent éduquer les patients. Ensuite, il est nécessaire de renforcer la *Prescription Drug and Monitoring Program (PDMP) Database* (149), le programme de surveillance des médicaments accessibles sur ordonnance déjà amélioré grâce au financement autorisé sous la présidence Obama. La Commission recommande que le gouvernement fédéral et l'ensemble de ses Agences travaillent en collaboration avec les autorités de chaque État pour constituer une base de données robuste. Enfin, la dernière section se concentre sur la mise en place de stratégies de réduction de l'offre et d'application renforcée de la loi avec la proposition de mesures telles que l'alourdissement des peines fédérales pour le trafic de Fentanyl ou la collaboration entre le gouvernement fédéral et la DEA pour prévenir et détecter le détournement des prescriptions légales d'opioïdes.

3. Le traitement de la dépendance aux opioïdes, surdoses et guérison

La Commission recommande, entre autres, de donner la priorité aux connaissances sur le traitement des dépendances dans toutes les disciplines de santé mais également de recruter et d'augmenter le nombre de psychiatres, médecins, infirmiers, psychologues et travailleurs sociaux, de les former aux signes de la dépendance et son traitement et de faciliter leur déploiement le plus rapidement possible. La priorité doit aussi être donnée aux centres de rétablissement et de désintoxication avec la collaboration de l'ensemble des Agences, associations et parties prenantes pour résoudre les problèmes liés à l'accès des personnes à de tels établissements.

4. Recherche et Développement

Les subventions, la prévention et la prise en charge des personnes dépendantes n'ont que peu d'impact s'ils ne sont pas associés à des activités de recherche sur la gestion de la douleur et des dépendances. Le gouvernement a pour objectif de renforcer le financement de la recherche médicale en collaboration avec l'industrie pharmaceutique pour mettre au point et tester des médicaments dans le traitement de la dépendance mais aussi des antagonistes opioïdes pour contrer les surdoses. Ces médicaments répondent à un besoin médical urgent et sont susceptibles d'apporter un progrès thérapeutique, la Commission recommande qu'ils soient commercialisés selon le processus de Fast-Track pour permettre aux patients d'y accéder plus rapidement.

Dans chacune des 56 recommandations, les membres de la Commission soulignent l'importance de la collaboration entre les instances gouvernementales, les associations, les États, les gouverneurs, les établissements de santé, les structures d'aides sociales, etc.. La Commission entend faire tomber les différentes barrières et les différentes autorités qui bloquent la mise en place d'un plan de crise national.

Ce rapport a été favorablement reçu par la communauté médicale et l'ensemble des acteurs mais il existe un point de réserve sur lequel s'accordent tous les experts : la Commission n'a pas chiffré le montant nécessaire à la mise en place et à l'application de ces recommandations. Sans chiffrage, ces recommandations restent uniquement des propositions dans un énième rapport. Richard Frank, professeur d'économie de la santé à l'Université d'Harvard, estime que « fournir un traitement et un accompagnement à tous les individus sujets à un usage excessif d'opioïdes qui ne sont pas encore sous médicament de substitution » coûterait dix milliards de dollars (150).

La Commission a proposé des actions réunissant le système fédéral et les États individuellement mais en l'absence de financements adéquats les États ont été dans l'obligation de gérer la crise au niveau local. Il est facile de critiquer un système politique qui n'est pas le sien mais force est de constater que dans le cadre de la crise des opioïdes le système fédéral a ses failles. Une crise d'ampleur nationale nécessite des décisions et des actions nationales. Le système américain est en inadéquation avec une crise d'une ampleur inégalée alors même que, pour une fois, républicains et démocrates s'accordent dans une même lutte.

II. LA GESTION DE LA FDA

Le rôle de la FDA dans la crise des opioïdes est controversé mais l'Agence a pris de nombreuses mesures pour tenter de limiter l'épidémie.

A. LE RISK EVALUATION MITIGATION STRATEGY (REMS)

Le *Food and Drug Administration Amendments Act* (FDAAA) a été promulgué en septembre 2007 par le Président George W. Bush. Il confère à l'Agence de sécurité des médicaments de nouveaux pouvoirs destinés à l'amélioration de la sécurité des médicaments. Cette loi garantit que le personnel de la FDA dispose de ressources supplémentaires pour mener des examens approfondis et complets des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché des médicaments car elle étend les pouvoirs du *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA) (151).

Une des mesures phares du FDAAA est la stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques. Le *Risk Evaluation Mitigation Strategy* est un programme de sécurité des médicaments que la FDA peut requérir auprès des fabricants de médicaments présentant de graves problèmes de sécurité. Ce programme n'est pas conçu pour atténuer ou surveiller les effets indésirables mais pour surveiller la gestion des risques graves liés au médicament en question. Le principe est de renforcer les actions visant à réduire la gravité ou la fréquence de l'évènement. Le REMS permet de s'assurer que les bénéfices thérapeutiques du médicament sont supérieurs aux risques d'effets indésirables (152).

B. OPIOID REMS DE 2009 À 2018 : ENTRE RÉUNIONS ET DÉCISIONS

En mars 2009, la FDA a réuni les fabricants d'analgésiques opioïdes d'action prolongée (ER : *extended-release*) et d'analgésiques opioïdes de longue durée d'action (LA : *long-action*) approuvés par l'Agence. L'objectif de la réunion était de discuter des exigences relatives à un REMS unique et uniforme pour tous les produits d'une classe de médicaments : les opioïdes analgésiques. Le 4 décembre 2009, la FDA a organisé une réunion avec les collaborateurs de 22 entreprises pharmaceutiques représentant *the Industry Working Group* (IWG) chargées de participer à l'élaboration d'un REMS spécifique aux analgésiques opioïdes. En juillet 2010, la FDA a tenu une réunion réunissant *the Anesthetic and Life Support Drugs Advisory Committee* (ALSDAC) (un comité consultatif sur les médicaments d'anesthésie et de réanimation) et *the Drug Safety and Risk Management (DSaRM) Advisory Committee* (le Comité consultatif sur la sécurité des médicaments et la gestion des risques) afin de discuter de cette même proposition d'un REMS unique pour l'ensemble des analgésiques opioïdes.

En juillet 2012, la FDA a approuvé le programme de REMS unique relatif aux analgésiques opioïdes d'action prolongée et d'analgésiques opioïdes de longue durée d'action : *the ER/LA opioids class REMS program*. Ce programme exige des entreprises pharmaceutiques qu'elles mettent à disposition des professionnels de santé des programmes éducatifs sur la manière de prescrire en toute sécurité les analgésiques opioïdes ER/LA et qu'elles fournissent des guides et des brochures adressés aux patients contenant des informations sur la prescription, l'utilisation et le stockage en toute sécurité des opioïdes ER/LA.

Cependant, ce programme éducatif est facultatif et les prescripteurs sont en droit de décider de ne pas le suivre. Interrogés au sujet du REMS en février 2013, 41% des médecins prescripteurs ont indiqué ne pas en avoir connaissance près de 8 mois après le lancement du programme. En conséquence, le 1^{er} mars 2013, la FDA et les organisations de professionnels de santé ont envoyé une lettre ouverte aux prescripteurs d'opioïdes. Cette lettre leur demande de s'assurer qu'ils ont bien une connaissance approfondie en matière d'opioïdes et qu'ils ont reçu les dernières informations officielles (153). Ici encore, cette lettre n'engage en rien le prescripteur.

Le 10 septembre 2013, la FDA a annoncé un ensemble de mesures dans le but d'améliorer l'utilisation sûre et appropriée des opioïdes à longue durée d'action (ER/LA). On retrouve dans ces exigences des changements d'étiquetage de sécurité et des exigences post-commercialisation pour tous les analgésiques opioïdes ER/LA. Le nouvel étiquetage précise que « en raison des risques de tolérance, d'abus et de mésusage, même aux doses recommandées, et en raison des risques plus élevés de surdosage et de décès, ces médicaments doivent être réservés aux patients pour lesquels les autres options thérapeutiques (les analgésiques non opioïdes ou les opioïdes à libération immédiate) sont inefficaces, ne sont pas tolérées ou seraient autrement inadéquates pour assurer une prise en charge suffisante de la douleur. Les analgésiques opioïdes ER/LA ne sont pas indiqués pour le besoin de soulager rapidement une douleur (154). » Également, un encadré avertissant du risque de syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes encouru par l'enfant en cas de prise d'opioïdes ER/LA pendant la grossesse est exigé.

Concernant les exigences de post-commercialisation, l'agence demande aux laboratoires de mener des études et des essais cliniques supplémentaires pour obtenir plus d'informations afin d'évaluer les risques graves associés à l'utilisation à long terme des opioïdes ER/LA. Le but n'est pas de relever de nouveaux risques graves mais d'évaluer en détails les risques graves connus : le mauvais usage, l'abus, la dépendance, la surdose et le décès (154). Ces mesures sont entrées en vigueur le 14 avril 2014 et le REMS de 2012 a été mis à jour en conséquence le 19 août 2014.

Ce programme lancé en 2012, avait pour objectif de faire suivre à 192 000 prescripteurs une formation continue conforme au REMS et de les suivre sur quatre ans. Cependant, seulement 88 316 prescripteurs avaient suivi cette formation au 29 février 2017, soit 46% de l'objectif initial. La méconnaissance du REMS a obligé la FDA à faire parvenir aux entreprises pharmaceutiques une lettre de notification de modification de l'étiquetage des produits analgésiques opioïdes le 1^{er} juin 2018 (155).

Enfin, le 18 septembre 2018, le REMS final a été approuvé par les autorités. En plus des opioïdes ER/LA, il a été élargi aux analgésiques opioïdes à libération immédiate (*immediate-release* – IR) destinés à être utilisés dans un cadre ambulatoire. Le nouveau REMS exige que la formation soit dispensée à l'ensemble des professionnels de santé qui participent à la prise en charge des patients souffrant de douleurs et non plus seulement aux prescripteurs. La formation doit également couvrir la gestion de la douleur y compris les alternatives aux opioïdes. Avec la finalisation du programme, c'est le nombre d'analgésiques opioïdes ER/LA et IR faisant l'objet d'une surveillance qui augmente : le REMS compte dorénavant 347 produits contre 62 auparavant. Les modifications d'étiquetage doivent être maintenues et doivent mentionner de conseiller le patient sur l'utilisation sûre et les risques liés au produit (156).

Cependant, encore une fois, rien n'oblige l'ensemble des professionnels de santé à suivre la formation et l'achèvement de la formation n'est pas une condition préalable à la prescription de tels médicaments. Cette crise découle de la prescription d'opioïdes dans un cadre légal. Il est donc surprenant de ne pas obliger les médecins prescripteurs à suivre la formation qui replace ces mêmes opioïdes dans un contexte de bon usage et de bonne prise en charge de la douleur. En décembre 2020, la FDA a lancé une consultation publique pour évaluer les bénéfices du REMS (157) et à la date de rédaction de cette thèse, les conclusions de la consultation publique n'ont pas été rendues.

C. THE BAD AD PROGRAM

Un autre élément important de la crise concerne l'activité promotionnelle. À ce propos, en 2010, la FDA a lancé un programme de sensibilisation pour aider les professionnels de santé à reconnaître la promotion potentiellement fautive ou trompeuse des médicaments sur ordonnance : *the Bad Ad Program* (158).

Le programme est géré par l'*Office of Prescription Drug Promotion* (OPDP) en charge de réglementer la promotion des médicaments sur ordonnance et offre, en plus de la sensibilisation, un moyen facile de signaler à l'Agence toute publicité qui leur semblerait fausse ou trompeuse. Le signalement par le professionnel de santé peut être fait par téléphone, par mail ou par courrier. La sensibilisation permet de responsabiliser les prescripteurs dans leur activité. En intégrant les professionnels de santé dans cette démarche, l'Agence entend garder un œil sur ce qui se dit « à huis clos » lorsqu'un visiteur médical rencontre un potentiel prescripteur. Le but n'est pas d'effrayer les représentants médicaux mais de leur envoyer un message clair : ce que vous dites lors de ces rencontres individuelles doit dorénavant être vérifié et vérifiable sinon vous risquez d'être signalé. L'objectif est de réduire le nombre de publicités fausses ou trompeuses en apprenant aux professionnels de santé à les identifier et à les signaler. La formation est gratuite, accessible à tous les prestataires de santé et on y retrouve des études de cas réels.

En 2020, près de 2000 rapports faisant état de publicités fausses ou trompeuses avaient été envoyés à la FDA (159). Dans le cas où l'examen approfondi du signalement nécessitait une action de conformité, la FDA a pris les mesures qu'il fallait en accord avec le laboratoire pharmaceutique en question et a parfois demandé le retrait de la publicité. Ce programme est encourageant mais la FDA ne peut se reposer uniquement sur les professionnels de santé. Elle doit évaluer les publicités en amont et tant que la réglementation américaine n'imposera pas un contrôle a priori du matériel promotionnel, la FDA ne pourra pas régler le problème de la publicité trompeuse.

D. THE ABUSE-DETERRENT PROGRAM

Ce programme vise à éviter le mésusage des médicaments. Nous avons vu précédemment que le mésusage correspond à l'utilisation détournée de la forme galénique. L'antalgique peut être pris en écrasant le comprimé afin d'obtenir une poudre, la poudre peut alors être avalée, inhalée ou injectée. Par exemple, l'usage détourné de l'oxycodone produit les mêmes sensations que l'héroïne.

La FDA entend travailler avec les fabricants pour mettre en place des méthodes analytiques et cliniques visant à éviter tout mésusage d'un produit médicamenteux. En encourageant le développement d'opioïdes formulés pour dissuader les abus (*abuse-deterrent formulations* – ADF), la FDA espère contribuer à réduire le mésusage dans le futur (160).

La FDA a également rédigé une directive pour aider les industriels à développer les opioïdes ayant de potentielles propriétés addictives. Elle demande qu'aux études préliminaires de formulation soient également associées des études démontrant le caractère dissuasif de la formulation galénique (161). En 2010, l'Agence a exigé une reformulation de l'OxyContin® pour en éviter le mésusage. À l'époque, le programme était extrêmement récent et les autorités n'étaient pas robustes sur le sujet. Purdue Pharma a donc créé un comprimé résistant aux manipulations pour éviter l'écrasement et l'inhalation du produit. D'après une étude publiée en 2020, la reformulation de l'OxyContin® semble avoir réduit l'usage abusif d'analgésiques sur ordonnance sans contribuer à une nouvelle consommation d'héroïne relativement plus importante chez ceux qui faisaient un usage abusif d'OxyContin® avant la reformulation (162). Le programme est dorénavant obligatoire pour tous les analgésiques opioïdes sur le marché.

III. LA GESTION ETATIQUE : STATE VS PURDUE PHARMA

A. 2001 : STATE OF WEST VIRGINIA VERSUS PURDUE PHARMA

En juin 2001, l'État de Virginie Occidentale a attaqué en justice le laboratoire Purdue Pharma. Dans le dépôt de plainte, l'État a renseigné qu'il dépensait des centaines de millions de dollars chaque année pour fournir des soins de santé et services nécessaires à ses citoyens, y compris le paiement de l'OxyContin® pour les citoyens éligibles. Il accuse le laboratoire d'avoir fabriqué, promu et commercialisé l'OxyContin® pour le traitement de la douleur en faisant des déclarations inexactes ou des omissions concernant les utilisations appropriées et les risques. En conséquence de quoi, les patients ont été exposés inutilement au risque d'une dépendance grave et invalidante. Ces conséquences doivent être assumées financièrement par l'État et le nombre croissant de personnes dépendantes a conduit à une augmentation des actes criminels, des abus de drogue et des problèmes sociaux (163).

L'État considère que Purdue Pharma est responsable des répercussions dramatiques de son produit sur la santé publique de la population, que les actes du laboratoire conduisent la Virginie Occidentale à dépenser des millions de dollars pour payer les coûts excessifs des prescriptions et pour payer les services et programmes nécessaires aux citoyens dépendants.

En intentant ce procès, l'État de Virginie Occidentale souhaite obtenir une réparation financière complète. Il demande, entre autres, la restitution et le remboursement de tous les coûts encourus en payant les frais de prescription excessifs et inutiles, tous les coûts dépensés pour le traitement des conséquences de la dépendance à l'OxyContin® et la création d'un fond pour financer un programme complet de surveillance médicale.

Aux États-Unis, un procès est généralement intenté en vue d'une compensation financière c'est-à-dire que la menace de procès suffit pour que les deux parties s'entendent sur un accord financier qui permettra la résolution du litige en évitant un procès (*a settlement*). En novembre 2004, un accord a été conclu et il prévoit le versement de dix millions de dollars sur une période de quatre ans à des programmes d'éducation et de lutte contre la dépendance.

Lors du procès, Purdue Pharma n'a reconnu « aucune faute » et a déclaré que « le médicament est sûr s'il est utilisé de manière responsable » et que le laboratoire « ne devait pas être tenu pour responsable des personnes qui utilisent le médicament de manière inappropriée et deviennent dépendantes. »

B. 2007 : STATE OF KENTUCKY VERSUS PURDUE PHARMA

En 2007, c'est l'État du Kentucky qui a attaqué Purdue Pharma en justice. L'avocat Général Jack Conway a accusé le laboratoire de commercialiser de façon trompeuse l'OxyContin® comme un produit qui ne crée pas de dépendance grâce à la formulation en libération prolongée sur douze heures. Il a également affirmé que le laboratoire encourageait les médecins peu formés à la prise en charge de la douleur à prescrire l'analgésique opioïde à leurs patients.

Tout comme la Virginie Occidentale, les autorités ont accusé Purdue Pharma d'être responsable des conséquences désastreuses de la prescription et la prise de l'OxyContin® sur le territoire (164). Le Kentucky possède de nombreuses mines de charbon et de nombreux mineurs se sont vu prescrire de l'OxyContin® pour les douleurs liées à leur travail. Un accord a été conclu : Purdue Pharma doit verser 12 millions de dollars à l'État du Kentucky puis 1,5 millions de dollars chaque année pendant huit ans. Cet argent sera utilisé pour le financement de programmes de traitement de l'addiction et la dépendance.

C. 2007 : LE LABORATOIRE PURDUE PHARMA PLAIDE COUPABLE

Le 10 mai 2007, après cinq ans d'enquête, The Purdue Frederick Company, Inc. ainsi que le Président de l'entreprise, le Directeur juridique (*Chief Legal Officer*) et l'ancien Directeur médical (*Chief Medical Officer*) ont plaidé coupable d'avoir trompé les autorités, les médecins et les patients sur le risque de dépendance et d'abus du médicament. Le Ministère de la Justice et Purdue Pharma ont conclu un accord et le laboratoire s'est engagé à payer 634 millions de dollars d'amendes (165). Ce montant est le plus élevé jamais versé par une entreprise pharmaceutique. Le laboratoire et les trois cadres ont reconnu avoir frauduleusement commercialisé l'OxyContin® comme un médicament moins addictif et présentant moins d'effets secondaires. Dans un communiqué, le laboratoire a indiqué que « certains employés ont fait, ou dit à d'autres employés de faire, certaines déclarations sur l'OxyContin® à certains professionnels de santé qui étaient incompatibles avec les informations de prescription approuvées par la FDA (165). » 470 millions de dollars sont destinés au paiement d'amendes auprès des Agences fédérales et locales et 130 millions sont destinés au paiement de litiges civils intentés par des patients. Cependant, la condamnation ne porte que sur une période de commercialisation de six ans, de 1995 au milieu de l'année 2001. Purdue Pharma plaide donc coupable pour seulement six ans de mauvais étiquetage et de diffusion d'information trompeuse. Cette condamnation est une victoire mais ce n'est qu'une première étape.

D. 2019 : PURDUE PHARMA DÉPOSE LE BILAN

En 2019, le laboratoire Purdue Pharma fait face à des milliers de plaintes et plus de 2600 procès au niveau fédéral ainsi qu'au niveau étatique pour son rôle dans la crise des opioïdes. En septembre 2019, le laboratoire a déposé une demande de mise en faillite pour se protéger de ces poursuites. Ce dépôt de bilan fait partie d'une stratégie d'entreprise nécessaire pour parvenir à un accord avec les milliers de plaignants. Le statut de faillite permet de dissoudre Purdue Pharma pour créer une nouvelle entreprise et d'utiliser les bénéfices pour payer les plaignants. Cette stratégie a été acceptée et un accord provisoire sur la restructuration de l'entreprise par la faillite a été conclu entre l'entreprise et des milliers de comtés et de villes. Purdue espère que le dépôt de bilan entraînera une suspension des poursuites civiles en cours comme le Chapitre 11 du Règlement sur la faillite le prévoit (166).

Les termes de l'accord ne sont pas au goût de tout le monde et un groupe d'État, dont le Massachusetts et New York, prévoit de les contester. Ils refusent de trouver un accord avec Purdue Pharma et veulent poursuivre la famille Sackler en justice. Car derrière l'entreprise il y a son propriétaire, la famille Sackler ; l'une des familles les plus riches des États-Unis. L'accord vise, avant toute chose, à protéger la fortune familiale. La proposition prévoit que la famille Sackler renonce à la propriété de l'entreprise et paie aux plaignants 3 milliards de dollars répartis sur sept ans. Les produits de la vente de Mundipharma, leur société basée en Grande-Bretagne, devront s'ajouter au montant de la cagnotte et les bénéfices tirés de la production de l'OxyContin® doivent payer les plaignants et soutenir la recherche et le développement du traitement de la dépendance (167). La signature de l'accord empêcherait alors les États opposés d'intenter des actions en justice directement contre les membres de la famille Sackler dont les contributions sont, selon eux, insuffisantes.

Ce qui pose problème c'est que ce ne sont pas les bénéfices tirés de l'OxyContin® depuis 1995 qui permettront de payer les victimes mais les bénéfices à partir du moment où l'accord sera officiellement signé. Or, l'OxyContin® n'est plus un blockbuster et ne génère plus les mêmes revenus que pendant les premières années de son lancement : en 2002 par exemple, les ventes s'élevaient à 3 milliards de dollars (37) mais qu'en 2019 ce n'est plus un médicament blockbuster, on peut se douter que les victimes ne gagnent pas au change. De plus, l'accord n'inclut pas la reconnaissance de l'ensemble des méfaits ayant mené à cette crise dramatique. Cependant, les Vingt-quatre États ayant signé l'accord expliquent qu'ils souhaitent obtenir une garantie financière face à une faillite qui semble imminente et, qu'en signant, ils mettent fin aux litiges qui sont extrêmement coûteux pour leur gouvernement étatique (168).

Alors pourquoi une telle conviction de certains États qu'il faut continuer à se battre ? Car la famille Sackler s'est considérablement enrichie pendant cette crise et que les milliards ont été gagnés au péril de milliers de vies. En 2019, 48 heures avant le dépôt de bilan Letitia James, la procureure générale de New York, a annoncé que son bureau avait découvert des milliards de dollars de virements électroniques depuis les comptes de Purdue Pharma vers des comptes privés de sociétés écrans appartenant aux Sackler (167). Le tribunal fédéral qui gère les faillites doit rendre son verdict sur l'accord et décider si les États opposés peuvent le faire échouer. La découverte des virements peut permettre la dissolution de l'accord mais il ne faut pas oublier que les programmes de traitement de la dépendance, d'accompagnement des patients, de sensibilisation et tout ce qui permettra d'enrayer la crise demande un financement conséquent et que la prolongation des litiges ne fait que le retarder.

E. 2021 : VERS LA RESOLUTION DES LITIGES ?

En mars 2021, Purdue Pharma a soumis un nouveau plan. Une clause reste inchangée et elle prévoit que la famille Sackler renonce au contrôle de leur société et que l'entreprise soit transformée en une société dont les revenus seront exclusivement consacrés à la lutte contre l'épidémie. La nouvelle offre comprend une nouveauté : les Sackler s'engagent à verser 4,275 milliards de dollars de leur propre fortune pour payer les plaignants, les États, les municipalités et les autres coûts associés à la crise. Cette offre représente 1,3 milliards de dollars supplémentaires en comparaison avec les propositions de 2019 et s'étale sur neuf ans soit deux ans supplémentaires. Si le plan venait à être approuvé alors les paiements seront répartis en trois catégories : les plaignants individuels, les actions collectives puis les États et collectivités locales.

Le groupe d'États opposé au plan de 2019 reste sceptique. Maura Healy, Procureure Générale du Massachusetts, a déclaré dans un communiqué que « les Sackler sont devenus milliardaires en provoquant une tragédie nationale. Ils ne devraient pas être autorisés à s'en tirer en payant une fraction du rendement de leurs investissements au cours des neuf prochaines années et en repartant plus riches qu'ils ne le sont aujourd'hui (169). » Malgré de nombreuses oppositions à ce nouveau plan, son refus semble peu probable. Ce litige dure depuis plusieurs années, coûte un prix exorbitant pour l'ensemble des parties prenantes et il y a une urgence devant l'aggravation de la crise en raison de la pandémie de coronavirus. À la date de rédaction de cette thèse, aucune décision n'a encore été prise.

Conclusion

La crise des opioïdes aux États-Unis est une crise sans précédent. Les surdoses sont secondaires au mésusage d'opioïdes licites initialement prescrits à visée thérapeutique tels que l'OxyContin®. Fabriqué par le laboratoire Purdue Pharma, il a été présenté comme un produit soulageant la douleur avec peu d'effets indésirables grâce à sa formulation à libération prolongée. En faisant l'objet d'une commercialisation et d'une promotion agressives, la grande disponibilité de l'OxyContin® a été corrélée à une augmentation de l'abus, du détournement et de la dépendance

L'impact humain et sociétal est considérable car la crise des opioïdes affecte en majorité les Américains relativement jeunes et actifs (entre 25 et 55 ans). De plus, cette crise est telle que l'espérance de vie moyenne aux États-Unis a reculé de trois mois en passant de 78,9 ans à 78,6 ans en 2016. C'est un phénomène extrêmement rare dans les pays développés et d'autant plus lorsque cela concerne la première puissance mondiale.

Les autorités américaines ont tardé à prendre les mesures nécessaires à la lutte contre la crise. Le *Comprehensive Addiction and Recovery Act* (CARA) signé par le Président Barack Obama en 2016 a été une première étape importante pour permettre de développer l'accès aux traitements, renforcer la lutte contre le trafic, poursuivre la réduction des prescriptions d'opioïdes et encourager la recherche médicale. Compte tenu de l'ampleur de la crise, ce texte de loi n'est déjà pas suffisant. Dans un communiqué de la Maison Blanche de juillet 2016, Barack Obama a déclaré que « la législation comprend quelques mesures modestes pour lutter contre l'épidémie d'opioïdes mais qu'il vaut mieux agir que ne pas agir du tout. »

Le Président Donald Trump a déclaré l'état d'urgence sanitaire en 2017, il a également permis le financement d'une campagne de prévention de plusieurs milliards de dollars et a créé la Commission présidentielle de lutte contre la crise des opioïdes, mais tout en proposant des coupes budgétaires drastiques dans les plans *Medicare* et *Medicaid*, empêchant alors les citoyens américains les plus pauvres d'avoir accès à une couverture de santé.

Les mesures prises au niveau fédéral restent en deçà des besoins mais les initiatives étatiques ont permis le financement et l'accès aux traitements de substitution et la prise en charge des personnes dépendantes. L'accès à la naloxone a été élargi, le produit est dorénavant mis à disposition des policiers et des pompiers pour le traitement d'urgence de la surdose.

La responsabilité de la crise constitue une question sensible aux États-Unis car elle est plurielle. La responsabilité est à la fois imputée à l'État fédéral, aux institutions, à la réglementation qui ne régule pas suffisamment les pratiques et à l'industrie pharmaceutique qui semble avoir beaucoup de pouvoir. De nombreux efforts prometteurs ont été mis en place mais, dans l'ensemble, la crise des opioïdes n'a pas diminué et la pandémie de Covid-19 a entraîné une recrudescence des décès par overdose. Les impacts secondaires du coronavirus, notamment l'accès limité aux services de traitement et de rétablissement, les routines perturbées ou encore la perte d'un emploi, ont eu un effet dévastateur sur les populations déjà fragiles. Les défis à relever sont sans précédents et on ne peut qu'espérer que la récente élection de Joe Biden et le changement d'administration pourra permettre d'endiguer la crise.

Bibliographie

1. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr.* janv 2010;68(1):3-11.
2. Camí J, Farré M. Drug addiction. *N Engl J Med.* 4 sept 2003;349(10):975-86.
3. Law PY, Wong YH, Loh HH. Molecular mechanisms and regulation of opioid receptor signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2000;40:389-430.
4. Hemmings HC, Lambert DG. The good, the bad, and the ugly: the many faces of opioids. *Br J Anaesth.* 1 juin 2019;122(6):705-7.
5. Hanks GW. Morphine pharmacokinetics and analgesia after oral administration. *Postgrad Med J.* 1991;67 Suppl 2:S60-63.
6. Linares OA, Fudin J, Schiesser WE, Daly Linares AL, Boston RC. CYP2D6 phenotype-specific codeine population pharmacokinetics. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* mars 2015;29(1):4-15.
7. Ruan X, Mancuso KF, Kaye AD. Revisiting Oxycodone Analgesia: A Review and Hypothesis. *Anesthesiol Clin.* juin 2017;35(2):e163-74.
8. Notice patient - OXYCONTIN LP 10 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61200108&typedoc=N>
9. Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain Off J Am Pain Soc.* déc 2014;15(12):1215-26.
10. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician.* août 2015;18(4):395-400.
11. Nouvelle définition de la douleur [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. 2020 [cité 11 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/>
12. MARYLENE P, PIERROT MARYLENE. Définition de la douleur. *Aide-Soignante.* nov 2000;(21/22):13-6.
13. Roche G. Addiction aux antalgiques opioïdes : deux études pharmacoépidémiologiques sur les différences entre la perception et le diagnostic du médecin ainsi que sur les modalités de sevrage des antalgiques opioïdes faibles [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2014 [cité 11 déc 2020]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/337/>
14. Fillingim RB. Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain.* avr 2017;158 Suppl 1:S11-8.
15. Swieboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med AAEM.* 2013;Spec no. 1:2-7.

16. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 5 févr 2014;348:f7656.
17. Danilov AB, Isagilyan ED, Mackaschova ES. [Psychogenic pain]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2018;118(11):103-8.
18. Bell A. The neurobiology of acute pain. *Vet J Lond Engl* 1997. 2018;237:55-62.
19. Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2016;17(9 Suppl):T10-20.
20. Masson E. Douleurs cancéreuses : bonnes pratiques cliniques de prise en charge, gestions des opioïdes forts [Internet]. EM-Consulte. [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/875035/douleurs-cancereuses-bonnes-pratiques-cliniques-d>
21. liste_echelles_douleur_2019.pdf [Internet]. [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/liste_echelles_douleur_2019.pdf
22. Datto CJ, Hu Y, Wittbrodt E, Fine PG. Opioid utilization patterns among patients with cancer and non-cancer pain. *J Opioid Manag*. févr 2019;15(1):11-8.
23. Recommandations Douleur de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 3 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
24. oxycodone_sapub_ct13709.pdf [Internet]. [cité 3 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-01/oxycodone_sapub_ct13709.pdf
25. Moisset X, Trouvin A-P, Tran V-T, Authier N, Vergne-Salle P, Piano V, et al. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations françaises de bonne pratique clinique par consensus formalisé (SFETD). *Presse Médicale*. avr 2016;45(4):447-62.
26. Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. *Douleurs Eval - Diagn - Trait*. déc 2004;5(6):324-6.
27. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Surdoses (overdose) d'opioïdes : la naloxone est utilisable par tous et peut sauver la vie [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 3 janv 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/surdoses-overdose-d-opioides-la-naloxone-est-utilisable-par-tous-et-peut-sauver>
28. Dunne RB. Prescribing naloxone for opioid overdose intervention. *Pain Manag*. mai 2018;8(3):197-208.
29. Ferrari A, Coccia CPR, Bertolini A, Sternieri E. Methadone--metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res*. déc 2004;50(6):551-9.
30. Drug Overdose Deaths | Drug Overdose | CDC Injury Center [Internet]. 2020 [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/statedeaths.html>

31. Stolberg SG, Gerth J. High-Tech Stealth Being Used To Sway Doctor Prescriptions (Published 2000). The New York Times [Internet]. 16 nov 2000 [cité 5 janv 2021]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/2000/11/16/us/high-tech-stealth-being-used-to-sway-doctor-prescriptions.html>
32. GAO-04-110, Prescription Drugs: OxyContin Abuse and Diversion and Efforts to Address the Problem [Internet]. [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.gao.gov/htext/d04110.html>
33. Galvis-Narinos F, Montélimard A. Le système de santé des États-Unis. *Prat Organ Soins*. 2009;40(4):309.
34. Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet Lond Engl*. 20 janv 1996;347(8995):143-7.
35. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, Becker WC, Morales KH, Kosten TR, et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med*. 16 janv 2007;146(2):116-27.
36. Arkininstall W, Sandler A, Goughnour B, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. août 1995;62(2):169-78.
37. Van Zee A. The Promotion and Marketing of OxyContin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy. *Am J Public Health*. févr 2009;99(2):221-7.
38. Brown Digital Repository | Item | bdr:841738 [Internet]. [cité 6 janv 2021]. Disponible sur: <https://repository.library.brown.edu/studio/item/bdr:841738/>
39. Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med*. 10 janv 1980;302(2):123.
40. Perry S, Heidrich G. Management of pain during debridement: a survey of U.S. burn units. *Pain*. juill 1982;13(3):267-80.
41. Hoffmann NG, Olofsson O, Salen B, Wickstrom L. Prevalence of abuse and dependency in chronic pain patients. *Int J Addict*. juin 1995;30(8):919-27.
42. Reid MC, Engles-Horton LL, Weber MB, Kerns RD, Rogers EL, O'Connor PG. Use of opioid medications for chronic noncancer pain syndromes in primary care. *J Gen Intern Med*. mars 2002;17(3):173-9.
43. Envoyé Spécial. Envoyé spécial. Antidouleurs : l'Amérique dévastée - 21 février 2019 (France 2) [Internet]. 2019 [cité 6 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=Kp6Y5rMhuVQ>
44. Wayback Machine [Internet]. 2015 [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20150421073636/http://www.dea.gov/about/history/1985-1990.pdf>

45. La cocaïne, drogue des riches. Le Monde.fr [Internet]. 25 janv 1982 [cité 10 janv 2021]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/archives/article/1982/01/25/la-cocaine-drogue-des-riches_2898281_1819218.html
46. Bouknight LG. The public health consequences of crack cocaine. *N Y State J Med.* oct 1990;90(10):493-5.
47. Bourgois P. En quête de respect – Le crack à New York. :22.
48. Bureau UC. Census.gov [Internet]. Census.gov. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.census.gov/en.html>
49. NW 1615 L. St, Suite 800 Washington, Inquiries D 20036USA202-419-4300 | M-857-8562 | F-419-4372 | M. The American middle class is stable in size, but losing ground financially to upper-income families [Internet]. Pew Research Center. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.pewresearch.org/fact-tank/2018/09/06/the-american-middle-class-is-stable-in-size-but-losing-ground-financially-to-upper-income-families/>
50. Rust Belt — Géoconfluences [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <http://geoconfluences.ens-lyon.fr/glossaire/rust-belt>
51. Trump et les oubliés de la Rust Belt [Internet]. Les Echos. 2017 [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/2017/05/trump-et-les-oublies-de-la-rust-belt-168329>
52. Les maladies professionnelles touchent les moins qualifiés [Internet]. Observatoire des inégalités. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.inegalites.fr/Les-maladies-professionnelles-touchent-les-moins-qualifies>
53. Levin D. Teaching Children How to Reverse an Overdose. *The New York Times* [Internet]. 23 févr 2020 [cité 10 janv 2021]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/2020/02/23/us/opioids-tennessee-narc-an-training.html>
54. Lacaze-Masmonteil T, O’Flaherty P. La prise en charge des nouveau-nés dont la mère a pris des opioïdes pendant la grossesse. *Paediatr Child Health.* juin 2018;23(3):227-33.
55. Finnegan LP, Kron RE, Connaughton JF, Emich JP. Assessment and treatment of abstinence in the infant of the drug-dependent mother. *Int J Clin Pharmacol Biopharm.* juill 1975;12(1-2):19-32.
56. Jansson LM, Velez M, Harrow C. The opioid-exposed newborn: assessment and pharmacologic management. *J Opioid Manag.* févr 2009;5(1):47-55.
57. Kraft WK, Adeniyi-Jones SC, Chervoneva I, Greenspan JS, Abatemarco D, Kaltenbach K, et al. Buprenorphine for the Treatment of the Neonatal Abstinence Syndrome. *N Engl J Med.* 15 juin 2017;376(24):2341-8.
58. OBRADOVIC I. La crise des opioïdes aux États-Unis. D’un abus de prescriptions à une épidémie aiguë [Internet]. Paris: Institut français des relations internationales (Ifri); 2018. 36 p. (Potomac Papers). Disponible sur: <https://www.ifri.org/fr/publications/notes-de-lifri/potomac-papers/crise-opioides-aux-etats-unis-dun-abus-de-prescriptions>

59. Gardner EL. Addiction and brain reward and antireward pathways. *Adv Psychosom Med.* 2011;30:22-60.
60. OMS | Syndrome de dépendance [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
61. Qu'est-ce qu'une addiction? [Internet]. [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>
62. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Mésusage [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>
63. Brady KT, McCauley JL, Back SE. Prescription Opioid Misuse, Abuse, and Treatment in the United States: An Update. *Am J Psychiatry.* janv 2016;173(1):18-26.
64. Hepatitis Surveillance in the United States, 2017 | CDC [Internet]. 2020 [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2017surveillance/index.htm>
65. Kolodny A, Courtwright DT, Hwang CS, Kreiner P, Eadie JL, Clark TW, et al. The Prescription Opioid and Heroin Crisis: A Public Health Approach to an Epidemic of Addiction. 2015;21.
66. Abuse NI on D. The Science of Drug Use and Addiction: The Basics [Internet]. National Institute on Drug Abuse. -- [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.drugabuse.gov/publications/media-guide/science-drug-use-addiction-basics>
67. OMS | Syndrome de sevrage [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/
68. Vital Signs: Overdoses of Prescription Opioid Pain Relievers --- United States, 1999--2008 [Internet]. [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6043a4.htm>
69. Overview | Drug Overdose | CDC Injury Center [Internet]. 2020 [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/prescribing/overview.html>
70. Case 12-2012: An Infant with Vomiting. *N Engl J Med.* 12 juill 2012;367(2):186-7.
71. Moreto WD, Gau JM, Brooke EJ. Pill mills, occupational offending, and situational crime prevention: a framework for analyzing offender behavior and adaptation. *Secur J.* 1 juin 2020;33(2):161-78.
72. Fentanyl (Trade Names: Actiq®, Fentora™, Duragesic®). :1.
73. Katz J, Goodnough A, Sanger-Katz M. In Shadow of Pandemic, U.S. Drug Overdose Deaths Resurge to Record. *The New York Times* [Internet]. 15 juill 2020 [cité 13 janv 2021]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/07/15/upshot/drug-overdose-deaths.html>

74. Editors H com. Heroin, Morphine and Opiates [Internet]. HISTORY. [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.history.com/topics/crime/history-of-heroin-morphine-and-opiates>
75. Terry CE. THE HARRISON ANTI-NARCOTIC ACT. *Am J Public Health N Y N* 1912. juin 1915;5(6):518.
76. Hall W, Weier M. Lee Robins' studies of heroin use among US Vietnam veterans. *Addiction*. 2017;112(1):176-80.
77. Heroin Overdose Data | Drug Overdose | CDC Injury Center [Internet]. 2020 [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/heroin.html>
78. Du Mexique à Shanghai, les « narcos » véritable multinationale du fentanyl [Internet]. France Culture. 2020 [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.franceculture.fr/geopolitique/du-sinaloa-a-shanghai-une-multinationale-du-fentanyl>
79. Demaret I, Lemaître A, Anseau M. [Heroin]. *Rev Med Liege*. juin 2013;68(5-6):287-93.
80. Commissioner O of the. What We Do [Internet]. FDA. FDA; 2018 [cité 31 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>
81. L'éllixir de sulfanilamide [Internet]. [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencepresse.qc.ca/blogue/2012/10/15/lelixir-sulfanilamide>
82. Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, Pottinger RE. Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? *Am J Obstet Gynecol*. nov 1953;66(5):1062-81.
83. Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Intern Med*. 15 mai 1995;122(10):778-88.
84. Vargesson N. The teratogenic effects of thalidomide on limbs. *J Hand Surg Eur Vol*. janv 2019;44(1):88-95.
85. Hamburg MA. Innovation, Regulation, and the FDA. *N Engl J Med*. 2 déc 2010;363(23):2228-32.
86. Waxman HA. A History of Adverse Drug Experiences: Congress Had Ample Evidence to Support Restrictions on the Promotion of Prescription Drugs. *Food Drug Law J*. 2021;58:15.
87. Egilman DS, Collins GB, Falender J, Shembo N, Keegan C, Tohan S. The marketing of OxyContin®: A cautionary tale. *Indian J Med Ethics*. 26 août 2019;4(3):183-93.
88. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS. Clinical Trial Evidence Supporting FDA Approval of Novel Therapeutic Agents, 2005-2012. *JAMA*. 22 janv 2014;311(4):368.
89. download.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.mass.gov/doc/july-16-2019-affidavit-in-support-of-directors-motion-to-dismiss-exhibits-001-015/download>

90. Commissioner O of the. Brochure: « The History of Drug Regulation in the United States ». FDA [Internet]. 2 sept 2019 [cité 2 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-leadership-1907-today/brochure-history-drug-regulation-united-states>
91. Parker JW. Risk Management in the United States. :59.
92. Research C for DE and. Prescription Drug Labeling Resources. FDA [Internet]. 1 juill 2021 [cité 5 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/laws-acts-and-rules/prescription-drug-labeling-resources>
93. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=201.56>
94. Dabrowska A. How FDA Approves Drugs and Regulates Their Safety and Effectiveness. :31.
95. Research C for DE and. Useful Written Consumer Medication Information (CMI) [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2021 [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/useful-written-consumer-medication-information-cmi>
96. The marketing of OxyContin®: A cautionary tale [Internet]. Indian Journal of Medical Ethics. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://ijme.in/articles/the-marketing-of-oxycontin-a-cautionary-tale/?galley=html>
97. Mundipharma [Internet]. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: https://www.mundipharma.fr/mundipharma/responsabilite_societale
98. Opioïdes : quatre questions au laboratoire Mundipharma. Le Monde.fr [Internet]. 16 oct 2018 [cité 6 mars 2021]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2018/10/16/opioides-quatre-questions-au-laboratoire-mundipharma_5369988_1650684.html
99. PDF.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: <https://repository.library.brown.edu/studio/item/bdr:841750/PDF/?embed=true>
100. Research C for DE and. Timeline of Selected FDA Activities and Significant Events Addressing Opioid Misuse and Abuse. FDA [Internet]. 25 janv 2021 [cité 8 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/timeline-selected-fda-activities-and-significant-events-addressing-opioid-misuse-and-abuse>
101. Black Box Warnings - Fast-Tracked Drugs & Increased Use [Internet]. Drugwatch.com. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.drugwatch.com/fda/black-box-warnings/>
102. News) FS (Kaiser H. Purdue Pharma 2001 OxyContin Marketing report [Internet]. [cité 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.documentcloud.org/documents/4490150-OxyContin2001.html>
103. Kolodny A. How FDA Failures Contributed to the Opioid Crisis. AMA J Ethics. 1 août 2020;22(8):743-50.

104. Whoriskey P. Rising painkiller addiction shows damage from drugmakers' role in shaping medical opinion. Washington Post [Internet]. 30 déc 2012 [cité 8 mars 2021]; Disponible sur: https://www.washingtonpost.com/business/economy/2012/12/30/014205a6-4bc3-11e2-b709-667035ff9029_story.html
105. PDF.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://repository.library.brown.edu/storage/bdr:927750/PDF/>
106. d'État LC. Les règles françaises en matière de conflits d'intérêts sont-elles satisfaisantes ? [Internet]. Conseil d'État. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.conseil-etat.fr/actualites/discours-et-interventions/les-regles-francaises-en-matiere-de-conflits-d-interets-sont-elles-satisfaisantes>
107. Is FDA's revolving door open too wide? | Science [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://science.sciencemag.org/content/361/6397/21>
108. Research C for DE and. The Office of Prescription Drug Promotion (OPDP) [Internet]. FDA. 2021 [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/office-prescription-drug-promotion-opdp>
109. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=202.1>
110. Kalola A, Dean R. The United States Food and Drug Administration and Prescription Drug Promotion. *J Innov Card Rhythm Manag.* 1 mars 2019;0(3):3588-91.
111. Prescription Drug Advertising and Promotion Regulations and Enforcement in Select Global Markets [Internet]. Food and Drug Law Institute (FDLI). 2017 [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.fdpi.org/2017/08/prescription-drug-advertising-promotion-regulations-enforcement-select-global-markets/>
112. Kalola A, Dean R. The United States Food and Drug Administration and Prescription Drug Promotion. *J Innov Card Rhythm Manag.* 1 mars 2019;0(3):3588-91.
113. Medicine C for V. Advisory Action Letters. FDA [Internet]. 10 nov 2019 [cité 12 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/compliance-enforcement/advisory-action-letters>
114. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=202.1>
115. Research C for DE and. Reminder Ad (Correct). FDA [Internet]. 21 mars 2019 [cité 14 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/prescription-drug-advertising/reminder-ad-correct>
116. Donohue JM, Cevasco M, Rosenthal MB. A Decade of Direct-to-Consumer Advertising of Prescription Drugs. *N Engl J Med.* 16 août 2007;357(7):673-81.
117. Ventola CL. Direct-to-Consumer Pharmaceutical Advertising. *Pharm Ther.* oct 2011;36(10):669-84.

118. Kuehn BM. FDA weighs limits for online ads. *JAMA*. 27 janv 2010;303(4):311-3.
119. Greene JA, Herzberg D. HIDDEN in PLAIN SIGHT Marketing Prescription Drugs to Consumers in the Twentieth Century. *Am J Public Health*. mai 2010;100(5):793-803.
120. Mintzes B, Barer ML, Kravitz RL, Bassett K, Lexchin J, Kazanjian A, et al. How does direct-to-consumer advertising (DTCA) affect prescribing? A survey in primary care environments with and without legal DTCA. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can*. 2 sept 2003;169(5):405-12.
121. Direct to Consumer Advertising Principles [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.phrma.org/Codes-and-guidelines/Direct-to-Consumer-Advertising-Principles>
122. Read « The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public » at NAP.edu [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/11750/chapter/1>
123. Pines WL. A history and perspective on direct-to-consumer promotion. *Food Drug Law J*. 1999;54(4):489-518.
124. Office USGA. Prescription Drugs: FDA Oversight of Direct-to-Consumer Advertising Has Limitations [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.gao.gov/products/gao-03-177>
125. Bravo. OxyContin patients, then and now [Internet]. 2012 [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=pkeQifzvSNE&t=253s>
126. Bravo. Purdue Pharma OxyContin Commercial [Internet]. 2016 [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=Er78Dj5hyeI>
127. How the FDA helped pave the way for an opioid epidemic [Internet]. Mississippi Clarion Ledger. [cité 3 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.clarionledger.com/story/news/2018/01/26/opioid-epidemic-how-fda-helped-pave-way/950561001/>
128. Opioid-Complaint-Exhibits-51-111.pdf [Internet]. [cité 3 avr 2021]. Disponible sur: <https://millerlawpc.com/wp-content/uploads/2017/10/Opioid-Complaint-Exhibits-51-111.pdf>
129. Purdue Pharma 1998 OxyContin Marketing Report [Internet]. [cité 3 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.documentcloud.org/documents/4490129-OxyContin1998>
130. Citron ML, Kaplan R, Parris WC, Croghan MK, Herbst LH, Rosenbluth RJ, et al. Long-term administration of controlled-release oxycodone tablets for the treatment of cancer pain. *Cancer Invest*. 1998;16(8):562-71.
131. Hagen NA, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer*. 1 avr 1997;79(7):1428-37.

132. The making of an opioid epidemic [Internet]. the Guardian. 2018 [cité 3 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.theguardian.com/news/2018/nov/08/the-making-of-an-opioid-epidemic>
133. Brown Digital Repository | Item | bdr:841736 [Internet]. [cité 3 avr 2021]. Disponible sur: <https://repository.library.brown.edu/studio/item/bdr:841736/>
134. Home of JAMA and the Specialty Journals of the American Medical Association [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com>
135. Brown Digital Repository | Item | bdr:927751 [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://repository.library.brown.edu/studio/item/bdr:927751/>
136. Brown Digital Repository | Item | bdr:927749 [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://repository.library.brown.edu/studio/item/bdr:927749/>
137. Prescription Drugs: OxyContin Abuse and Diversion and Efforts to Address the Problem [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/GAOREPORTS-GAO-04-110/html/GAOREPORTS-GAO-04-110.htm>
138. FDA Warns OxyContin Maker Over Ads [Internet]. AP NEWS. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://apnews.com/article/63fe6d41b8974ad16f1c89d5ea45b380>
139. President Obama Signs Bipartisan Bill to Combat Opioid Epidemic [Internet]. [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <http://pew.org/2a4x5FW>
140. Huetteman E. Senate Approves Bill to Combat Opioid Addiction Crisis. The New York Times [Internet]. 14 juill 2016 [cité 9 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/2016/07/14/us/politics/senate-opioid-addiction-bill.html>
141. Whitehouse S. Text - S.524 - 114th Congress (2015-2016): Comprehensive Addiction and Recovery Act of 2016 [Internet]. 2016 [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.congress.gov/bill/114th-congress/senate-bill/524/text>
142. Madras BK. The President's Commission on Combating Drug Addiction and the Opioid Crisis: Origins and Recommendations. Clin Pharmacol Ther. juin 2018;103(6):943-5.
143. Stafford Act | FEMA.gov [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fema.gov/disasters/stafford-act>
144. U.S.C. Title 42 - THE PUBLIC HEALTH AND WELFARE [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/USCODE-2011-title42/html/USCODE-2011-title42-chap6A-subchapII-partB-sec247d.htm>
145. Nelson C, Lurie N, Wasserman J, Zakowski S. Conceptualizing and Defining Public Health Emergency Preparedness. Am J Public Health. avr 2007;97(Suppl 1):S9-11.
146. Harvey, Irma, Maria...: une saison cyclonique au bilan désastreux [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/climat/article/2017/12/28/harvey-irma-maria-une-saison-cyclonique-au-bilan-desastreux_5235220_1652612.html

147. A Detailed Plan for the \$6 Billion Allocated to Fighting the Opioid Crisis [Internet]. New America. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <http://newamerica.org/pit/blog/detailed-plan-6-billion-allocated-fighting-opioid-crisis/>
148. Presidents-Commission-Final-Report.pdf [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://houstonrecoverycenter.org/wp-content/uploads/2019/01/Presidents-Commission-Final-Report.pdf>
149. Prescription Drug Monitoring Programs (PDMPs) | Drug Overdose | CDC Injury Center [Internet]. 2020 [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdmp/states.html>
150. Face à la crise des opioïdes aux États-Unis, un rapport mais peu de moyens [Internet]. France 24. 2017 [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.france24.com/fr/20171102-etats-unis-trump-crise-opioides-drogue-stupefiant-lutte-overdose>
151. Commissioner O of the. Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007 [Internet]. FDA. FDA; 2018 [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-amendments-act-fdaaa-2007>
152. Research C for DE and. Risk Evaluation and Mitigation Strategies | REMS [Internet]. FDA. FDA; 2019 [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems>
153. Research C for DE and. Information by Drug Class - Attention Prescribers:
FDA seeks your help in curtailing the U.S. opioid epidemic [Internet]. Center for Drug Evaluation and Research; [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112130307/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm330614.htm>
154. Press Announcements - FDA announces safety labeling changes and postmarket study requirements for extended-release and long-acting opioid analgesics [Internet]. [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112130229/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm367726.htm>
155. download.pdf [Internet]. [cité 7 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/113933/download>
156. Commissioner O of the. FDA takes important steps to encourage appropriate and rational prescribing of opioids through final approval of new safety measures governing the use of immediate-release opioid analgesic medications [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cité 7 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-important-steps-encourage-appropriate-and-rational-prescribing-opioids-through-final>
157. Evaluating the Effect of the Opioid Analgesics Risk Evaluation and Mitigation Strategy Education Program on Prescribing Behaviors and Patient Outcomes--Exploring the Path Forward for Assessment - 12/11/2020 - 12/11/2020 [Internet]. FDA. 2021 [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/evaluating-effect-opioid-analgesics-risk-evaluation-and-mitigation-strategy-education-program>

158. The Bad Ad Program | FDA [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/office-prescription-drug-promotion/bad-ad-program>
159. Research C for DE and. From Our Perspective: Bad Ad Program at 10, Educating Healthcare Providers to Recognize and Report Potentially False or Misleading Prescription Drug Promotion. FDA [Internet]. 16 juill 2020 [cité 8 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/our-perspective-bad-ad-program-10-educating-healthcare-providers-recognize-and-report-potentially>
160. Research C for DE and. Abuse-Deterrent Opioid Analgesics. FDA [Internet]. 3 févr 2021 [cité 9 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/abuse-deterrent-opioid-analgesics>
161. Research C for DE and. Final guidance on evaluation and labeling of abuse-deterrent opioids. FDA [Internet]. 2 sept 2019 [cité 9 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/final-guidance-evaluation-and-labeling-abuse-deterrent-opioids>
162. Wolff C, Dowd WN, Ali MM, McClellan C, Meinhofer A, Glos L, et al. The impact of the abuse-deterrent reformulation of extended-release OxyContin on prescription pain reliever misuse and heroin initiation. *Addict Behav.* 1 juin 2020;105:106268.
163. McGraw DV. . IN THE CIRCUIT COURT OF MCDOWELL COUNTY, WEST VIRGINIA. :32.
164. Kentucky Attorney General Settles Two Cases Against Life Science Companies [Internet]. Policy & Medicine. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.policymed.com/2016/01/kentucky-attorney-general-settles-two-cases-against-life-science-companies.html>
165. Meier B. In Guilty Plea, OxyContin Maker to Pay \$600 Million. *The New York Times* [Internet]. 10 mai 2007 [cité 9 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/2007/05/10/business/11drug-web.html>
166. Chapter 11 - Bankruptcy Basics [Internet]. United States Courts. [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.uscourts.gov/services-forms/bankruptcy/bankruptcy-basics/chapter-11-bankruptcy-basics>
167. Hoffman J, Walsh MW. Purdue Pharma, Maker of OxyContin, Files for Bankruptcy. *The New York Times* [Internet]. 16 sept 2019 [cité 9 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/2019/09/15/health/purdue-pharma-bankruptcy-opioids-settlement.html>
168. Hoffman J. Purdue Pharma Tentatively Settles Thousands of Opioid Cases. *The New York Times* [Internet]. 11 sept 2019 [cité 9 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/2019/09/11/health/purdue-pharma-opioids-settlement.html>
169. Hoffman J, Walsh MW. Purdue Pharma Offers Plan to End Sackler Control and Mounting Lawsuits. *The New York Times* [Internet]. 16 mars 2021 [cité 9 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/2021/03/16/health/purdue-sacklers-bankruptcy-opioids.html>

TITRE : La crise des opioïdes aux États-Unis : origines, failles réglementaires et gestion.

L'exemple de l'OxyContin®.

RÉSUMÉ : Les opioïdes représentent une famille de substances psychotropes d'origines naturelles, synthétiques ou semi-synthétiques obtenues de l'opium. L'usage répété des opioïdes peut entraîner un risque de dépendance et la consommation abusive peut entraîner une surdose. De 1999 à 2019, près de 500 000 Américains sont décédés d'une surdose liée aux opioïdes. En conséquence de quoi, la mortalité par abus d'analgésiques antidouleur constitue aujourd'hui un problème majeur de santé publique : la crise des opioïdes. Cette crise peut s'expliquer à la fois par une hausse de la demande de prise en charge de la douleur, mais aussi par une véritable stratégie commerciale d'augmentation de l'offre de médicaments opioïdes par les laboratoires pharmaceutiques et enfin par certaines failles réglementaires propres au modèle américain. Débutée dans les années 90, la crise n'a éclaté au grand jour que plusieurs années après et les réponses publiques se sont fait attendre dans un contexte de système fédéral nécessitant alors des initiatives étatiques.

TITLE : The opioid crisis in the United States: origins, regulatory failures, and management.

The example of OxyContin®.

ABSTRACT : Opioids are a family of psychotropic substances of natural, synthetic or semi-synthetic origin obtained from opium. Repeated use of opioids can lead to the risk of addiction and abuse can lead to overdose. From 1999 to 2019, nearly 500,000 Americans have died from opioid-related overdose. As a result, painkiller abuse mortality is now a major public health problem: the opioid crisis. This crisis can be explained both by an increase in demand for pain management, but also by a real commercial strategy to increase the supply of opioid drugs by pharmaceutical companies and finally by certain regulatory flaws specific to the American model. The crisis began in the 1990s, but did not come to light until several years later, and public responses were slow to materialize in the context of a federal system that required state initiatives.

MOTS-CLES :

Crise des opioïdes, opioïdes, OxyContin®, Purdue Pharma, États-Unis, santé publique.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

CEIP – ADDICTOVIGILANCE

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique

37, Allées Jules Guesde

31000 TOULOUSE

Directeur de thèse (Nom et Prénom):

Dr Émilie JOUANJUS.