

Crise des opioïdes aux États-Unis et morbidité

Gilles Pialoux / Swaps

Le plus souvent, on ne retient de la crise des opioïdes aux États-Unis que l'incroyable explosion de la courbe des overdoses. Pourtant il existe une morbidité associée au mésusage des opioïdes liée à l'effet des produits eux-mêmes et aux méthodes de consommation. Sans compter l'impact sur les prescriptions « légales » de ces opioïdes et les retombées sur les systèmes de santé hospitaliers d'où proviennent la plupart des détournements de ces produits. Bref tour d'horizon clinique.

Sevrage

La question du sevrage des opioïdes a fait l'objet de plusieurs revues de la littérature. La durée de la période de sevrage aigu dépend de la gravité de la dépendance physique aux opioïdes et de l'opioïde consommé (figure 1). Les opioïdes à courte durée d'action sont

associés à des périodes de sevrage aigu plus courtes (généralement de 7 à 10 jours), tandis que les opioïdes à longue durée d'action sont associés à des sevrages de 14 jours ou plus.

Une fois la phase de sevrage aigu terminée, de nombreux patients se plaignent d'un syndrome de sevrage prolongé caractérisé par une dysphorie, un état de manque, une insomnie et hyperalgésie. Les symptômes de sevrage aigu ou prolongé peuvent être pris en charge de manière symptomatique s'agissant de diarrhée, tachycardie, hypertension, anxiété, transpiration...

Effets indésirables des opioïdes

Les signes somatiques ont été particulièrement bien décrits avec le fentanyl qui traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique en raison de sa forte solubilité aux lipides, et a un

début d'action rapide (environ 2-5 min)¹⁻³. Ces effets indésirables sont : constipation, nausée, prurit, suppression de la toux, hypotension orthostatique, envie d'uriner ou au contraire rétention urinaire, rigidité de la paroi thoracique, en particulier avec l'utilisation intraveineuse (IV). La dépression respiratoire est maximale 25 min après une dose IV unique et peut durer de 2 à 3 heures⁴. Ainsi, le risque d'overdose est très grand en raison de la fois de l'effet rapide du médicament et de l'index thérapeutique* étroit. Les urgentistes doivent garder à l'esprit que les signes cliniques observés tels que dépression respiratoire, cyanose, mydriase, somnolence, coma ou diminution de la conscience, bradycardie, nausée, anxiété et douleur abdominale, ne sont pas spécifiques. Certains signes doivent faire évoquer un surdosage : décoloration bleue des lèvres, raideur du corps, convulsion ou mousse écumant à la bouche. Considérant que les analogues du fentanyl présentent le plus grand risque de surdose, l'intoxication par la désomorphine est également terrible. Ce médicament, popularisé sous le nom de « Krokodil », peut provoquer des réactions allergiques, des convulsions avec dépression respiratoire pouvant entraîner la mort. L'inhibition de la cholinestérase par la désomorphine peut entraîner un syndrome cholinergique avec confusion, diminution de la conscience, salivation,

¹ Blanco C, Volkow ND. Management of opioid use disorder in the USA: present status and future directions. *Lancet*. 2019 Apr 27;393(10182):1760-1772 (review).

² Karila L, Marillier M, Chaumette B, Billieux J, Franchitto N, Benyamina A. New synthetic opioids: Part of a new addiction landscape. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Sep 12. pii: S0149-7634 (review)

³ Stoicea N, Costa A, Periel L, Uribe A, Weaver T, Bergese SD. Current perspectives on the opioid crisis in the US healthcare system: A comprehensive literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(20):e15425 (review)

⁴ Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch K.L. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology*. 2018 May 15;134(Pt A):121-132.

* L'index thérapeutique est, pour une substance, le rapport de la dose létale 50 (DL 50), soit la quantité d'une substance créant la mort chez 50 % des individus, sur la dose efficace 50 (DE 50), soit la dose nécessaire pour produire les effets désirés chez 50 % des individus.



Figure 1. Fentanyl et opioïdes de synthèse apparentés (Karila et al.²⁾)

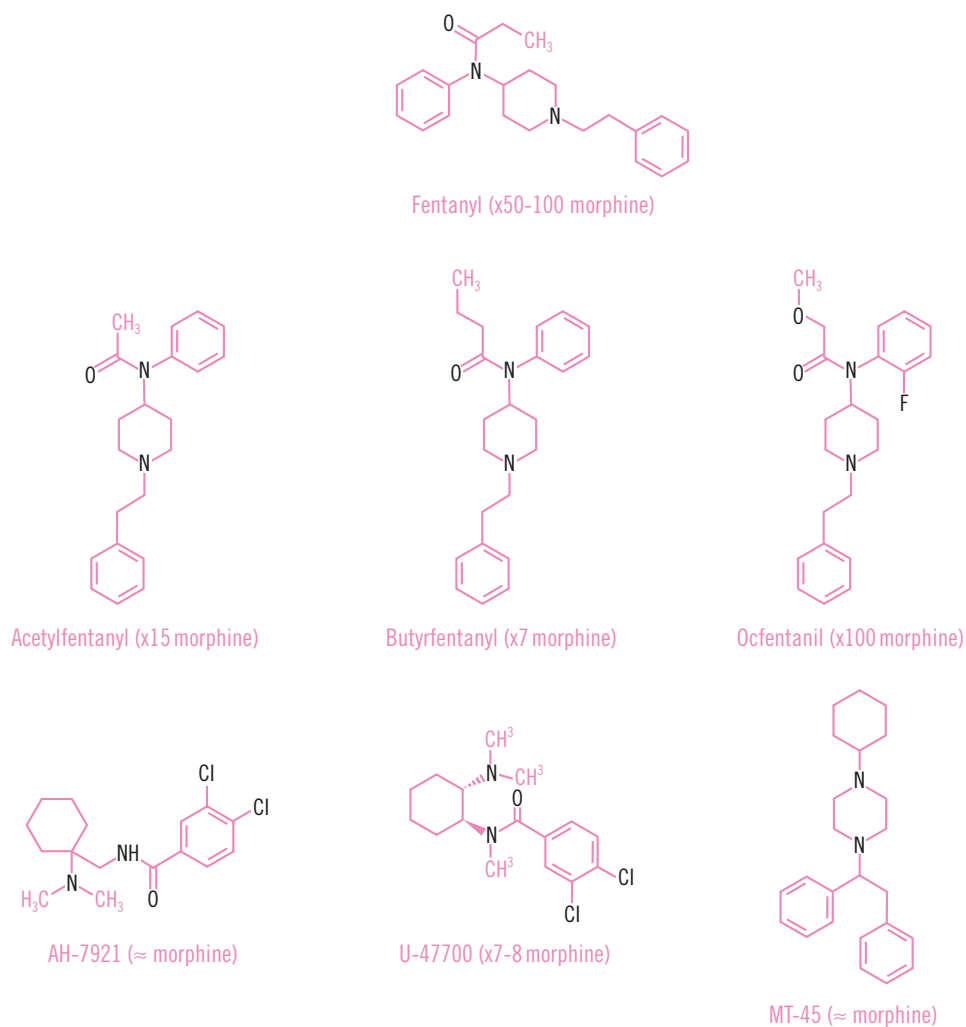
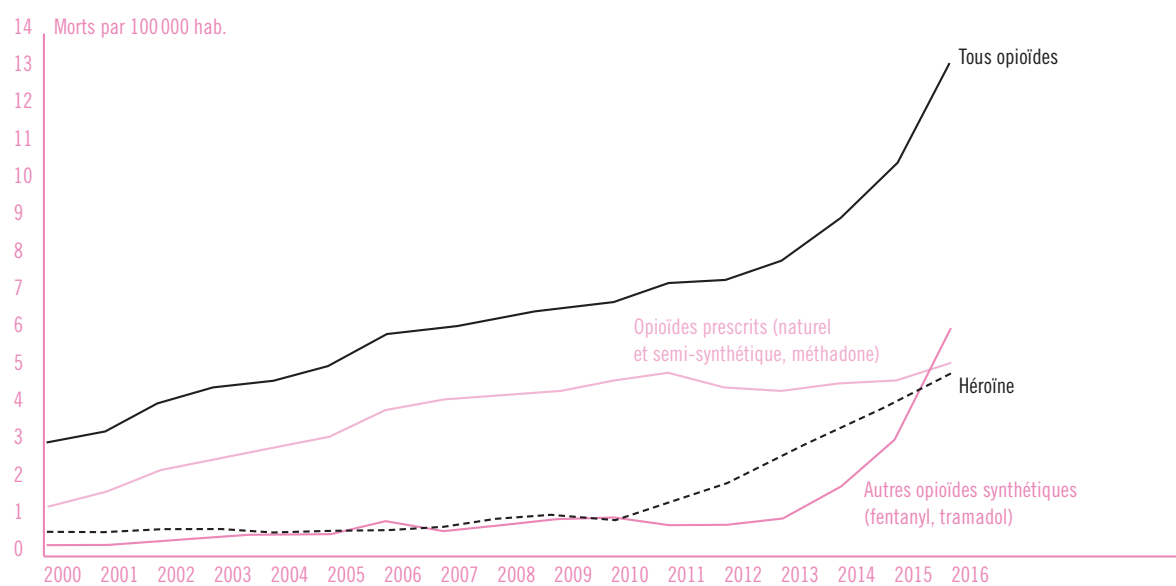


Figure 2. Morts par overdoses liées aux opioïdes, États-Unis, 2000-2016



Source: Center for Disease Controls, 2017

troubles urinaires et incontinence fécale, vomissements, hypersudation, fasciculation musculaire, œdème pulmonaire et convulsions. Le tramadol, le plus connu des analgésiques de type opioïde, peut aussi provoquer des convulsions (dans 46 % des cas de mésusage).

L'ANSM⁵ a mis en garde les prescripteurs à propos des effets secondaires des opioïdes de type fentanyl absorbés par voie transmuqueuse :

- en cas d'administration par voie buccale : douleurs et irritations de la muqueuse buccale, ulcère, détérioration de l'état dentaire (caries, perte de dents partielle, voire totale) ;
- en cas d'administration par voie nasale : sensation de gêne nasale, rhinorrhée (écoulement nasal), épistaxis (saignement de nez), perforation de la cloison nasale.

Injection et VHC

Les techniques d'injection et le rôle de certains adjuvants peuvent aussi causer des dégâts somatiques : ulcères et phlébites, septicémies, endocardites non spécifiques des opioïdes. Ils se produisent autour des sites d'injection, mais des lésions d'organes à distance du site d'injection ont aussi été rapportées, notamment thyroïdiens, hématologiques, hépatiques et rénaux. Des adjuvants phosphorés ont été associés à des ostéonécroses de la mâchoire^{2,3}. L'hépatite C occupe une place à part dans les complications des opioïdes de synthèse. On ne citera que la spectaculaire et rocambolesque épidémie nosocomiale d'hépatites C rapportée par les CDC dans le journal *Clinical Infectious Diseases*⁶. À partir de quatre cas initiaux de VHC chez des patients ayant subi un cathétérisme cardiaque dans la même unité d'un hôpital, l'enquête du CDC a confirmé l'existence d'une source d'infection commune, puis identifié 32 autres cas chez 1 074 patients ayant eu un cathétérisme cardiaque sur le même site. L'enquête épidémiologique révélait le détournement de fentanyl par un technicien infecté par le VHC, mis en évidence par des lacunes dans le contrôle des procédures. Le relevé des clés d'accès attestait de la présence du technicien les jours où des transmissions avaient eu lieu. L'employé

étant technicien itinérant, une enquête multi-États a permis d'identifier 45 cas supplémentaires dans trois autres États, lieux d'emploi antérieurs du technicien mis en cause. Celui-ci, lors de la procédure pénale, a finalement admis (ce que n'avait pas révélé l'enquête du CDC) avoir détourné du fentanyl hospitalier. Le technicien infecté par le VHC a admis spécifiquement prendre des seringues de fentanyl pour ses propres injections, s'auto-injecter puis remplir les mêmes seringues avec une solution

saline avant de les replacer dans le schéma de procédure prévu pour le cathétérisme cardiaque... Il a été condamné à 39 ans de prison.

Un dernier élément pose question. Suite à la crise des overdoses liées aux opioïdes de synthèse, le volume de médicaments opiacés distribués aux États-Unis (et pour une part équivalente au Canada) a baissé de 17 % en 2018 par rapport à l'année précédente, accélérant la réduction engagée depuis 2011 avec une réduction totale de 43 % par rapport au pic de 2011. En 1992, la dose moyenne était de 22 comprimés par adulte américain. En 2011, au pic, la consommation était de 72 comprimés, redescendue à 34 comprimés en 2018. Pourtant, les décès par surdose d'opioïdes ont continué de grimper dans les deux pays en raison des décès liés aux opioïdes illicites venus de l'industrie chimique de contrefaçon, de la revente ou de vols effectués en milieu hospitalier. De nombreuses voix s'interrogent, aux États-Unis comme au Canada, sur les effets collatéraux des recommandations sur l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse qui ne régleront pas ce problème de santé publique qu'est la crise des opioïdes. Notamment par le fait que de nombreux médecins les appliqueront aux patients atteints de cancer actif, souffrant de douleurs aiguës ou en fin de vie, de crainte de causer des torts et d'être passibles de sanctions réglementaires.

À moins que la crise des opioïdes ne bénéficie à la légalisation du cannabis thérapeutique ? Les États ou les provinces qui autorisent l'accès au cannabis médical ont connu une baisse de taux d'addictions aux opioïdes de 25 %⁷.

⁵ <https://bit.ly/2kgs9pp>

⁶ Alroy-Preis S, Daly ER, Adamski C, Dionne-Odom J, Talbot EA, Gao F, Cavallo SJ, Hansen K, Mahoney JC, Metcalf E, Loring C, Bean C, Drobeniuc J, Xia GL, Kamili S, Montero JT; New Hampshire and Centers for Disease Control and Prevention Investigation Teams. Large Outbreak of Hepatitis C Virus Associated with Drug Diversion by a Healthcare Technician. *Clin Infect Dis.* 2018 Aug 31;67(6):845-853

⁷ Obradovic I. « La crise des opioïdes aux États-Unis. D'un abus de prescriptions à une épidémie aigue ». Notes de l'IFRI. Décembre 2018. <https://bit.ly/2lBlasD>