



# Risque d'abus et d'overdose lors de l'usage hors AMM du sulfate de morphine en France



C. Bertin

## *Risk assessment in morphine sulfate off-label use in non-painful opioid-dependent patients in France*

C. Bertin\*, J. Delorme\*, M. Riquelme-Arbre\*, G. Brousse\*\*, C. Chenaf\*, N. Authier\*

**L'usage hors autorisation de mise sur le marché (AMM) du sulfate de morphine (SdM) à but récréatif ou comme alternative aux traitements de substitution aux opiacés (TSO) est mal connu. Notre objectif est d'en évaluer les risques. Les caractéristiques sociodémographiques, l'incidence des overdoses et du comportement de doctor shopping ont été comparées à celles de patients traités par TSO conventionnels. Mille soixante-quinze patients non douloureux chroniques dépendants aux opioïdes et traités par SdM ont été inclus. Les risques de survenue d'overdoses et de doctor shopping étaient significativement accrus. L'augmentation des risques d'overdose et d'abus associés à l'usage du SdM hors AMM remet en question sa pertinence et sa sécurité d'emploi comme alternative aux TSO.**

*Off-label use of morphine sulfate for recreative or maintenance use is poorly characterized. Our objective is to assess risks associated with this misuse. A retrospective cohort of patients who benefited from morphine sulfate was based on comprehensive health insurance database. Sociodemographic characteristics, incidence of overdoses and doctor shopping were compared to those of patients treated by opioid substitution therapy (OST). One thousand and seventy-five non-chronic-pain opioid-dependent patients were included. All the risks assessed were increased. Off-label use of morphine sulfate is associated with an increased risk of overdose and abuse, which raises questions about its relevance and safety as a pharmacological alternative to validated OST.*

Plusieurs études et enquêtes de terrain (1-3) montrent qu'une partie du sulfate de morphine (SdM) prescrit en France est utilisée par certains patients dépendants aux opiacés non pas dans une indication antalgique mais à des fins récréatives ou, de façon plus ou moins encadrée, comme alternative aux médicaments de substitution des opioïdes (MSO) validés (buprénorphine et méthadone). Depuis une quinzaine d'années (4, 5), les centres d'addictovigilance signalent, à travers l'ANSM, un usage détourné d'une forme particulière de

SdM, commercialisé sous le nom de Skenan®. Il est rapporté que cette formulation orale est fréquemment broyée pour devenir injectable, avec des effets proches de ceux de l'héroïne (5). La complication la plus grave est l'overdose, dont peut découler le décès du patient en l'absence de soins en urgence. Toutefois, la fréquence de sa survenue n'est évaluée que par des enquêtes de terrain portant sur des échantillons réduits d'usagers, et sur des notifications spontanées de mésusage, fréquemment sous-déclarées. Notre travail a donc pour objectif de fournir des données exhaustives sur les caractéristiques sociodémographiques et sanitaires de cette population particulière de patients dépendants aux opiacés, d'évaluer l'incidence des hospitalisations pour overdose et des comportements de *doctor shopping* (critère indirect d'abus qui consiste pour le patient à multiplier les médecins prescripteurs, les chevauchements

\* Observatoire français des médicaments antalgiques (OFMA); Inserm 1107, faculté de médecine, université Clermont Auvergne; centre pharmacovigilance et addictovigilance, CHU de Clermont-Ferrand.

\*\* Centre interdisciplinaire de recherche, coordination des soins et enseignements en addictologie (CIRCEA), service de psychiatrie et d'addictologie, CHU de Clermont-Ferrand.

© La Lettre du Pharmacologue 2017;31(4):127-9.

**Mots-clés :** Morphine – Mésusage – Addiction – Overdose

**Keywords:** Morphine – Misuse – Addiction – Overdose

d'ordonnances et les pharmacies distributrices afin de se procurer des quantités accrues de traitement).

## PREMIÈRE ÉTUDE FONDÉE SUR DES DONNÉES NATIONALES

Les données exhaustives des remboursements de la Sécurité sociale ont permis d'établir un algorithme fondé sur une sélection de codes diagnostiques, de données sociodémographiques et d'informations sur les délivrances en officine. Une cohorte rétrospective de patients dépendants aux opioïdes, sans douleur chronique associée, ayant bénéficié d'une séquence continue d'au moins 3 mois de traitement par SdM entre 2012 et 2014, a été constituée. Deux cohortes de référence de patients traités par MSO ont été constituées sur les mêmes critères d'inclusion. L'arrêt du suivi a été fixé à 1 an après la date d'inclusion, ou à la date éventuelle de survenue d'événements spécifiques (dernière date de délivrance en cas de rupture de continuité ou d'instauration d'un MSO, date de décès). Les incidences de survenue d'hospitalisation pour overdose et de comportements de *doctor shopping* ont été évaluées par la méthode de régression de Cox, ajustée sur les variables sociodémographiques (âge, sexe, précarité), les comorbidités psychiatriques et d'alcoolodépendance, la coprescription de benzodiazépines et la liste des 30 affections de longue durée.

## UNE MAJORITÉ D'HOMMES JEUNES EN SITUATION DE PRÉCARITÉ ET DU SKENAN® À HAUT DOSAGE

Mille soixante-quinze patients débutant un usage continu de SdM dans un contexte de dépendance aux opiacés ont été recrutés par la méthode exposée précédemment, ainsi que 20 834 et 9 778 patients recevant une substitution soit par buprénorphine, soit par méthadone, respectivement.

Les caractéristiques sociodémographiques, données dans le **tableau**, sont semblables dans ces 3 populations de patients dépendants, et conformes aux données déjà publiées (1, 2, 6). L'âge moyen est d'environ 34 ans, avec une nette prédominance du sexe masculin, qui constitue les trois quarts de chacun des groupes. La cohorte des patients sous morphine est



**Tableau.** Caractéristiques des patients des cohortes sulfate de morphine et médicaments de substitution des opiacés (buprénorphine et méthadone).

	Morphine (n = 1 075)	Buprénorphine (n = 20 834)	Méthadone (n = 9 778)
Âge (années), moyenne $\pm$ DS	34,7 $\pm$ 8,7	34,5 $\pm$ 9,1	33,5 $\pm$ 8,2
Sexe masculin, % (n)	76,6 (823)	79,0 (16 453)	71,8 (7 018)
Précarité (CMU-C), % (n)	44,3 (476)	26,7 (5 556)	24,2 (2 361)
Prévalence du VHC, % (n)	13,9 (149)	3,8 (787)	5,4 (524)
Comorbidités psychiatriques (ALD 23), % (n)	20,2 (217)	9,5 (1 974)	10,4 (1 021)
Alcoolodépendance, % (n)	19,0 (204)	10,6 (2 205)	8,2 (803)
Doctor shopping à 1 an, % (n)	27,0 (290)	9,9 (2 056)	0,5 (47)

nettement plus précaire, avec 44,3% de bénéficiaires de la couverture médicale universelle complémentaire (CMU-C), contre 25% pour ceux recevant un MSO.

La situation sanitaire de ces usagers de SdM est aussi plus complexe que celle des patients référents, avec une prévalence des cas d'hépatite C, de comorbidités psychiatriques et d'alcoolodépendance significativement supérieure. Concernant les spécialités pharmaceutiques, nos résultats sont conformes à ceux de H. Peyriere et al. (1, 2): un comportement d'abus est ciblé sur le SdM commercialisé sous le nom de Skenan<sup>®</sup> (97,6% des patients abusants), particulièrement aux posologies les plus fortes de 100 mg (72,7%) et 200 mg (59,2%).

## UN RISQUE AUGMENTÉ D'OVERDOSE ET D'ABUS

Lorsque l'on compare l'incidence des hospitalisations pour intoxications involontaires aux opioïdes chez les consommateurs de SdM dans l'année qui suit leur inclusion et dans les 2 groupes de référence, on retrouve une augmentation significative du risque, avec un hazard-ratio (HR) de 3,6 par rapport au groupe buprénorphine et de 1,9 par rapport au groupe méthadone. Ce surrisque d'hospitalisation pour overdose s'intègre dans le tableau de crise des opioïdes qui émerge dans le monde avec une explosion des décès consécutifs aux intoxications involontaires impliquant des médicaments antalgiques dans la population des usagers de drogues (7-10).

La prévalence du comportement de *doctor shopping* est significativement plus élevée chez les patients consommateurs de SdM que chez les patients traités par un MSO conventionnel. En

effet, la prévalence annuelle est de 27% chez les patients sous morphine, contre respectivement 9,9 et 0,5% sous buprénorphine et sous méthadone, ce qui est conforme aux données françaises connues pour ces 2 molécules (11). L'incidence du comportement de *doctor shopping* dans l'année suivant l'inclusion confirme le risque d'abus que les données de prévalence laissent entrevoir. Le risque d'avoir un comportement de *doctor shopping* durant le suivi est significativement plus élevé chez les patients sous morphine, avec un HR de 3,0 par rapport aux patients sous buprénorphine et de 68,3 par rapport aux patients sous méthadone. Le *doctor shopping* est un indicateur validé du mésusage et de l'abus d'une substance (12, 13). Il reflète notamment la nécessité qu'a le patient dépendant de se procurer des doses croissantes de substance pour éviter les signes de manque et continuer à expérimenter les effets recherchés malgré le phénomène de tolérance qui survient lors d'une exposition régulière au produit. Cette augmentation des doses consommées peut participer à la majoration du risque d'overdose.

## COMMENT RÉDUIRE LES RISQUES ASSOCIÉS À LA PRESCRIPTION DE SULFATE DE MORPHINE EN DEHORS D'UN CONTEXTE DE DOULEUR ?

Face aux risques d'abus et d'overdose de cet antalgique, et vu le contexte de crise mondiale des opioïdes, il paraît nécessaire d'orienter ces patients vers une consultation spécialisée, idéalement un centre d'addictologie (centre de

soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie [CSAPA] ou service hospitalier) pour qu'ils puissent bénéficier d'une délivrance supervisée du SdM, comme cela se fait déjà fréquemment à l'instauration d'un traitement de substitution par méthadone. En effet, il ne semble pas pertinent de laisser la responsabilité aux professionnels des soins primaires de prescrire du SdM à des patients dépendants non douloureux qui présentent de nombreuses comorbidités, une plus grande précarité et des pratiques très fréquentes d'injection de ce traitement. La pluridisciplinarité des intervenants au sein des structures d'addictologie permet, en plus d'une délivrance supervisée, l'intervention de travailleurs sociaux et des actions de réduction des risques.

Il est par ailleurs nécessaire de renforcer les politiques d'information, de prévention et de réduction des risques destinées à ces patients ou usagers de drogues. Nous devons être attentifs lors de la prescription de fortes doses de Skenan<sup>®</sup> et informer systématiquement sur le risque d'overdose et les signes cliniques qui l'accompagnent. Il faut systématiser la distribution des kits de naloxone à ces patients pour raccourcir le délai de prise en charge d'une overdose et en diminuer la mortalité.

D'autre part, les comorbidités psychiatriques, les addictions associées, notamment à l'alcool, mais aussi les infections virales au commencement et au cours de la prise en charge devront être systématiquement dépistées. Dans ce contexte, la distribution de matériel d'injection stérile gratuit doit aussi être proposée systématiquement.

## SUBSTITUTION INJECTABLE ET FORMES "ANTIABUS", DES ALTERNATIVES PRAGMATIQUES ET PLUS SÛRES ?

L'administration intraveineuse d'une forme pharmaceutique destinée à la voie orale doit aussi interroger de nouveau quant à la mise à la disposition de certains de ces patients, qui présentent une grande difficulté à se passer du comportement d'injection, d'une substitution injectable (morphine, héroïne médicalisée, buprénorphine, etc.). Des formes injectables de morphine sont déjà disponibles et permettraient d'envisager la réalisation d'une étude clinique sur leur rapport bénéfice-risque, tant en termes de substitution que de réduction des risques associés. Cela s'intégrerait aussi dans un contexte de généralisation progressive des salles de consommation à moindre risque.

Par ailleurs, il paraît nécessaire de développer des formes pharmaceutiques qui limitent l'usage détourné par voie intraveineuse, à l'image de l'Embeda<sup>®</sup> (SdM à libération prolongée associé



à la naloxone), disponible aux États-Unis. Cette action ne peut être menée sans la précédente, sous peine de voir apparaître un phénomène de "rotation des opioïdes mésusés" vers ceux ne bénéficiant pas de galéniques antiabus, ou le retour à la consommation d'héroïne, comme cela a été observé aux États-Unis (14, 15).

## CONCLUSION

Nos résultats mettent en lumière un risque accru d'abus du SdM en France chez les patients dépendants, non douloureux, ainsi qu'un risque accru d'hospitalisation pour overdose d'opioïdes. Le SdM ne semble pas pouvoir être considéré, dans les conditions actuelles de prescription et de délivrance, comme un troisième choix possible avec les MSO validés.

*Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.*

**Remerciements.** Cette étude fait partie du projet POMA (Prescription Opioid Misuse Assessment). Il est financé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (projet n° 20145013).

## Références bibliographiques

1. Peyriere H, Nogue E, Eiden C et al. Evidence of slow-release morphine sulfate abuse and diversion: epidemiological approaches in a French administrative area. *Fundam Clin Pharmacol* 2016;30(5):466-75.
2. Peyriere H, Eiden C, Micallef J, Lapeyre-Mestre M, Faillie JL, Blayac JP. Slow-release oral morphine sulfate abuse: results of the postmarketing surveillance systems for psychoactive prescription drug abuse in France. *Eur Addict Res* 2013;19(5):235-44.
3. Cadet-Tairou A, Gandilhon M. L'usage de sulfate de morphine par les usagers de drogues en France: tendances récentes 2012-2013. OFDT, 2014.
4. Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Toufik A, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2005 - Septième rapport national du dispositif TREND. OFDT, 2007.
5. Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Lahaie E, Chalumeau M, Coquelin A. Drogues et usages de drogues en France - État des lieux et tendances récentes 2007-2009. OFDT, 2010.
6. Kernisant M, Delorme J, Kabore JL et al. Trend in buprenorphine and methadone shopping behavior in France from 2004 to 2014. *Presse Med* 2016;45(12 Pt 1):e369-e375.
7. Fareed A, Stout S, Casarella J, Vayalapalli S, Cox J, Drexler K. Illicit opioid intoxication: diagnosis and treatment. *Subst Abuse* 2011;5:17-25.

8. Martins SS, Sampson L, Cerdá M, Galea S. Worldwide prevalence and trends in unintentional drug overdose: a systematic review of the literature. *Am J Public Health* 2015;105(11):e29-49.
9. Warner M, Chen LH, Makuc DM. Increase in fatal poisonings involving opioid analgesics in the United States, 1999-2006. *NCHS Data Brief* 2009;(22):1-8.
10. Giraudon I, Lowitz K, Dargan PI, Wood DM, Dart RC. Prescription opioid abuse in the UK. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76(5):823-4.
11. Delorme J, Chenaf C, Kabore JL et al. Incidence of high dosage buprenorphine and methadone shopping behavior in a retrospective cohort of opioid-maintained patients in France. *Drug Alcohol Depend* 2016;162:99-106.
12. Sansone RA, Sansone LA. Doctor shopping. *Innov Clin Neurosci* 2012;9(11-12):42-6.
13. Peirce GL, Smith MJ, Abate MA, Halverson J. Doctor and pharmacy shopping for controlled substances. *Med Care* 2012;50(6):494-500.
14. Simon K, Worthy SL, Barnes MC, Tarbell B. Abuse-deterrent formulations: transitioning the pharmaceutical market to improve public health and safety. *Ther Adv Drug Saf* 2015;6(2):67-79.
15. Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL. Effect of abuse-deterrent formulation of OxyContin. *N Engl J Med* 2012;367(2):187-9.

## Brèves

### BILAN DE 15 ANNÉES DE SURVEILLANCE DU VIH ET DES HÉPATITES B ET C

Les résultats d'analyses réalisées sur un nombre constant de **Consultations de dépistage anonymes et gratuits (CDAG)**, pour évaluer l'évolution de leur activité de dépistage du VIH et de l'hépatite C au cours de la période 2001-2015, et de l'hépatite B sur la période 2006-2015, ont été publiés récemment par le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. Ils montrent une augmentation de l'activité de dépistage du VIH et du VHC entre les périodes 2001-2005 et 2006-2010, suivie d'une stabilisation, ainsi qu'une augmentation de l'activité de dépistage du VHB entre 2006-2010 et 2011-2015. On observe, à l'inverse, **une diminution des taux de positivité pour le VIH** (de 4,8%, en 2001-2005 à 3,6% en 2006-2010 et à 3,4% en 2011-2015) **et pour le VHC** (de 11,1% en 2001-2005 à 7,5% en 2006-2010), **suivie d'une stabilité** des taux sur la dernière période. Le taux de positivité du VHB a diminué entre 2006-2010 et 2011-2015, de 8,9% à 7,9%. Le nombre de tests réalisés en 2015 par l'ensemble des CDAG a été estimé à **390 056**

**pour le VIH, 200 132 pour le VHC et à 236 005 pour le VHB.** Selon les auteurs de cet article, "l'augmentation importante du nombre de tests de dépistage VIH et VHC entre les 2 premières périodes d'étude et la diminution concomitante des taux de positivité pourraient correspondre à un élargissement de l'activité de dépistage vers un public moins exposé à ces 2 infections" (1). Il pourrait en être de même pour le VHB entre les 2 dernières périodes d'étude. Il serait donc souhaitable de mieux caractériser le public consultant les CDAG afin de définir les stratégies d'un dépistage plus ciblé et de renforcer les actions de dépistage dans la population générale. Rappelons que les CDAG ont été mises en place en France **en 1988**, avec pour objectif de compléter le dispositif de lutte contre le VIH. Au fil du temps, leurs missions ont été élargies au dépistage de l'hépatite C, puis de l'hépatite B.

1. Pioche C, Léon L, Vaux S et al. Activité de dépistage du VIH et des hépatites B et C au sein des Consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) en France. *Bilan de quinze années de surveillance, 2001-2015. BEH* 2017;(14-15):254-62. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/14-15/2017\\_14-15\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/14-15/2017_14-15_1.html)

### UNE NOUVELLE LETTRE D'INFO! VICEVERSA



Si en addictologie le premier organe qui souffre c'est le cerveau, il est évident que le deuxième c'est le foie, et vice versa.

## VICE VERSA

la première newsletter

### HEP 'ADDICT

Cette nouvelle lettre d'information est en rouge, couleur du foie et de l'hépatologie, et en gris, celle du cerveau et de la matière grise. Elle est mise gratuitement à la disposition des addictologues ou hépatologues, généralistes, infirmières, travailleurs sociaux, membres d'un CSAPA, d'un CAARUD, voire simple usager ou citoyen, qu'il soit malade ou pas.

Au sommaire du numéro 1, un échange entre spécialistes, le congrès AHS, hépatologie et addictologie, etc.

Pour vous abonner, une adresse: [newsletterviceversa@gmail.com](mailto:newsletterviceversa@gmail.com)