



## *Les complications de l'usage hors AMM du sulfate de morphine*

### **Dr PEYRIERE Hélène**

MCU-PH Laboratoire de Pharmacie Clinique  
Centre d'Addictovigilance (Responsable)  
Dpt Pharmacologie Médicale et Toxicologie  
CHU Montpellier

Liens d'intérêts en rapport avec cette présentation : aucun

### **Dr BERTIN Célian**

CCU-AH de Pharmacologie médicale  
Psychiatre - Addictologue  
Centre d'Evaluation et Traitement de la Douleur  
OFMA – NEURO-DOL (UMR UCA/INSERM 1107)

Liens d'intérêts en rapport avec cette présentation : aucun

# Introduction

## EPIDÉMIOLOGIE

- **Prévalence**
  - France :  $\approx$  300 000 usagers d'héroïne (OFDT, 2015)
- **Traitement de substitution à l'héroïne**
  - 160 000 patients substitués (OFTD, 2014)
  - AMM : Buprénorphine (BHD) et Méthadone (MTD)
  - Mais efficacité parfois partielle ou effets indésirables
    - Substitution alternative par sulfate de morphine ?

# Introduction

## SULFATE DE MORPHINE

- **Estimation :  $\geq 3000$  patients**
  - Prévalence 2015 sur données exhaustives
    - 1039 patients réguliers
    - 971 patients irréguliers
- **Sur prescription (hors AMM) ou en automédication (« morphine de rue »)**
- **1996 → Lettre Girard**
  - À titre exceptionnel
  - En cas d'impossibilité d'usage des MSO conventionnels
  - Lorsque l'état du patient l'impose
  - Après concertation entre le médecin traitant et le médecin conseil

# Introduction

## SULFATE DE MORPHINE

- Depuis 2003, alertes ANSM sur le détournement d'une forme particulière
  - Skénan®
    - Oppidum : 92%
    - NotS : 95%
    - ASOS : 73,3%
  - Détournement de la forme orale → mésusage par voie intraveineuse (> 70%)

# Introduction

- **Nature des complications connue, mais fréquence de survenue partiellement évaluée**
  - Littérature limitée (Peyriere et al., 2013, 2016)
- **Enquêtes de terrain et notifications spontanées de mésusage**
  - Sous-estimation potentielle
  - Mais seules données validées

# Introduction

- **Quelques chiffres**

- NotS

- 60 notifications, 14,4% utilisation comme TSO (versus 10,2% 2013)

- Enquête OPPIDUM 2017

- 39 sujets ont rapporté l'usage de morphine comme TSO, (36 sous Skenan®), 1,3% des sujets sous protocole

- ASOS 2013-2016

- 15 sujets usagers de sulfate de morphine comme TSO (0,7% sujets inclus dans ASOS sur période)

- OPEMA 2008-2012

- Le principal TSO rapporté est un traitement par Skénan® (26 patients, 59% des patients sous TSO)

# Introduction

- **Modalités d'usage / NotS**

- Dose médiane : 400 mg / 310 mg (abus)
- Age médian : 35,5 versus 34 (abus)
- Hommes : 80,7% versus 70,3% (abus)
- Voie IV : 90,4% versus 92,1% (abus) / Voie orale : 22,4% versus 54,1% (abus)
- Obtention (n=38) : prescription médicale (12 cas), dans la rue (n=23) ou les deux (n=3)

- **ASOS**

- Dose moyenne : 399 mg/j [30-300 ]

- **Prescripteurs**

- ASOS : Les prescripteurs (n=13) : MG 84.6% (n=11), un médecin d'un CSAPA (n=1) et un neuropsychiatre (n=1)

# Introduction

- **Risques liés à la substance : Intoxication involontaire**
  - Overdose / décès
- **Risques liés à la voie d'administration : Injection intraveineuse**
  - Addiction comportementale, moins accessible à une réponse médicamenteuse
  - Infectieuses
    - Systémiques (virales ++)
    - Localisées (bactériennes ++)
  - Thrombotiques



# Problématique

**Alternative pharmacologique sûre  
comme médicament de substitution à l'héroïne ?**

# Objectifs

- **Principal**
  - Incidence des overdoses
    - Patients dépendants aux opioïdes
    - Non douloureux chroniques
    - Dans l'année suivant l'initiation d'un traitement régulier par sulfate de morphine
- **Secondaires**
  - Incidence des décès (toutes causes)
  - Incidence du Docteur Shopping
  - Incidence de survenue des complications liées aux injections intraveineuses
    - Séroconversion au virus de l'hépatite C (VHC)
    - Infections bactériennes
    - Complications thrombotiques

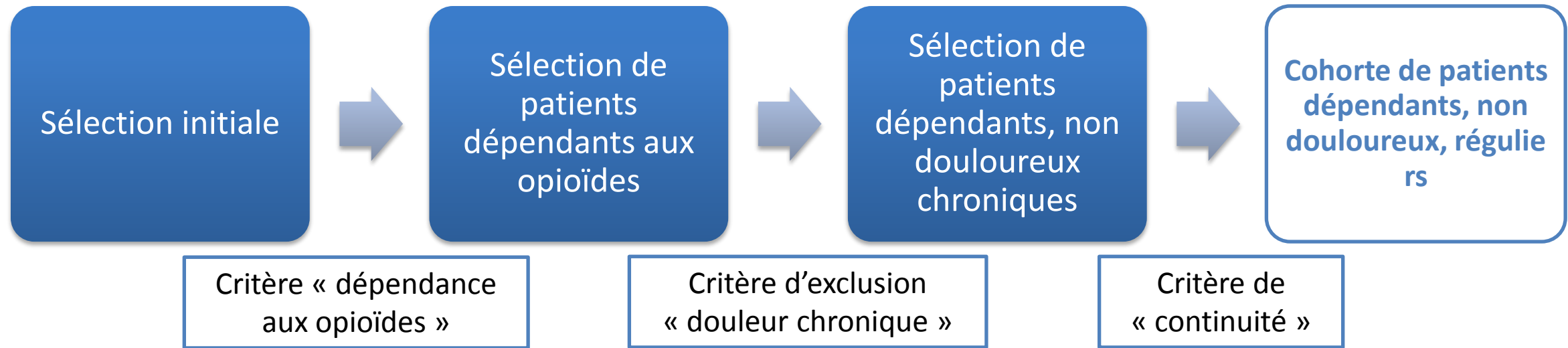
# Matériels et Méthode

- **Source de données**

- Base exhaustive des remboursements de l'Assurance Maladie (SNDS)
- Couvre l'ensemble de la population française
- Données
  - Administratives
  - Médicales
  - Données de prescription et délivrance en officine

- **Sélection des patients**

- Algorithme basé sur les codes diagnostiques → sélection des patients cibles



### Critères d'inclusion

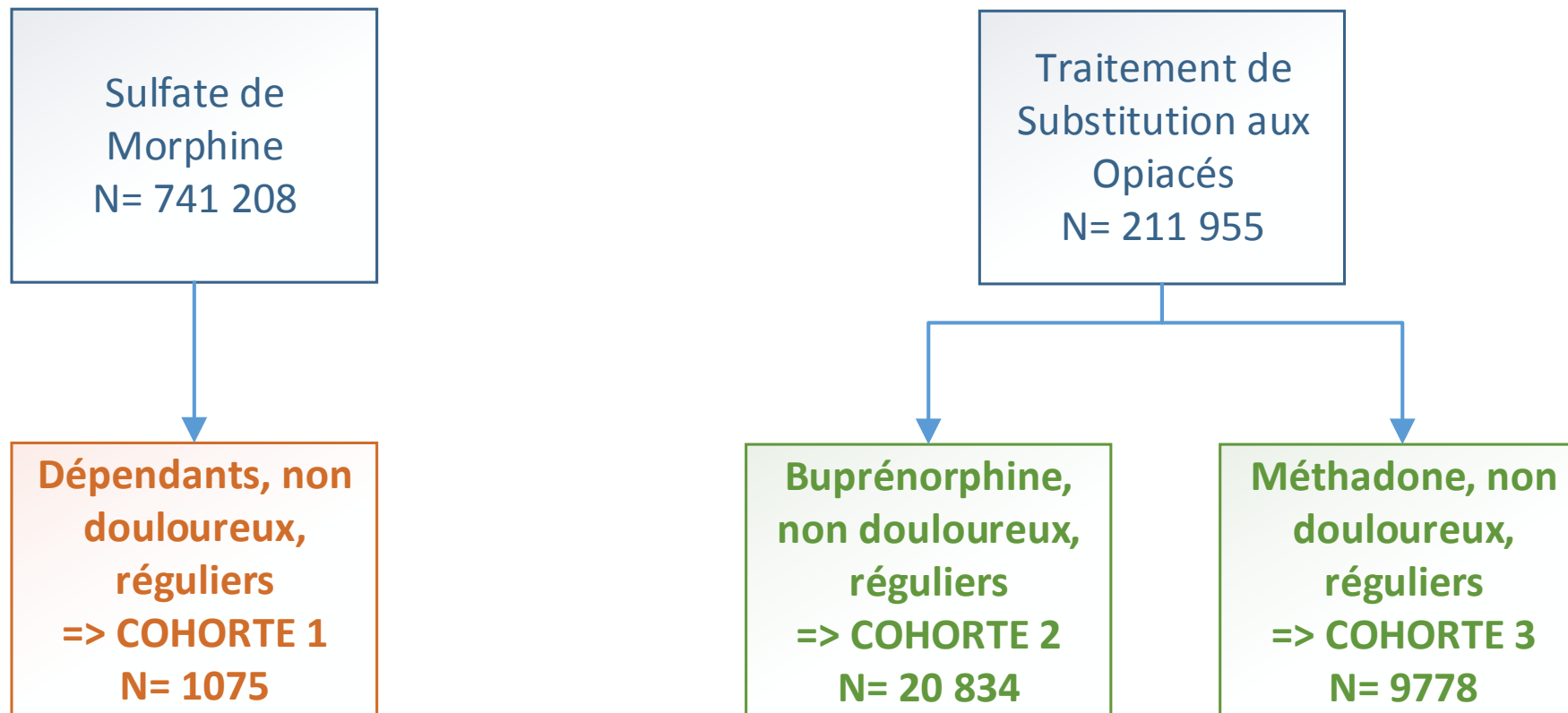
- H/F, âge  $\geq 15$  ans
- Ne souffrant pas de cancer
- $\geq 1$  délivrance de la substance

### Période d'inclusion

- 01/04/2012 au 31/12/2014
- Sans délivrance dans les 3 mois précédant l'inclusion

Etude de cohorte  
rétrospective  
Durée de suivi : 1 an

# Résultats

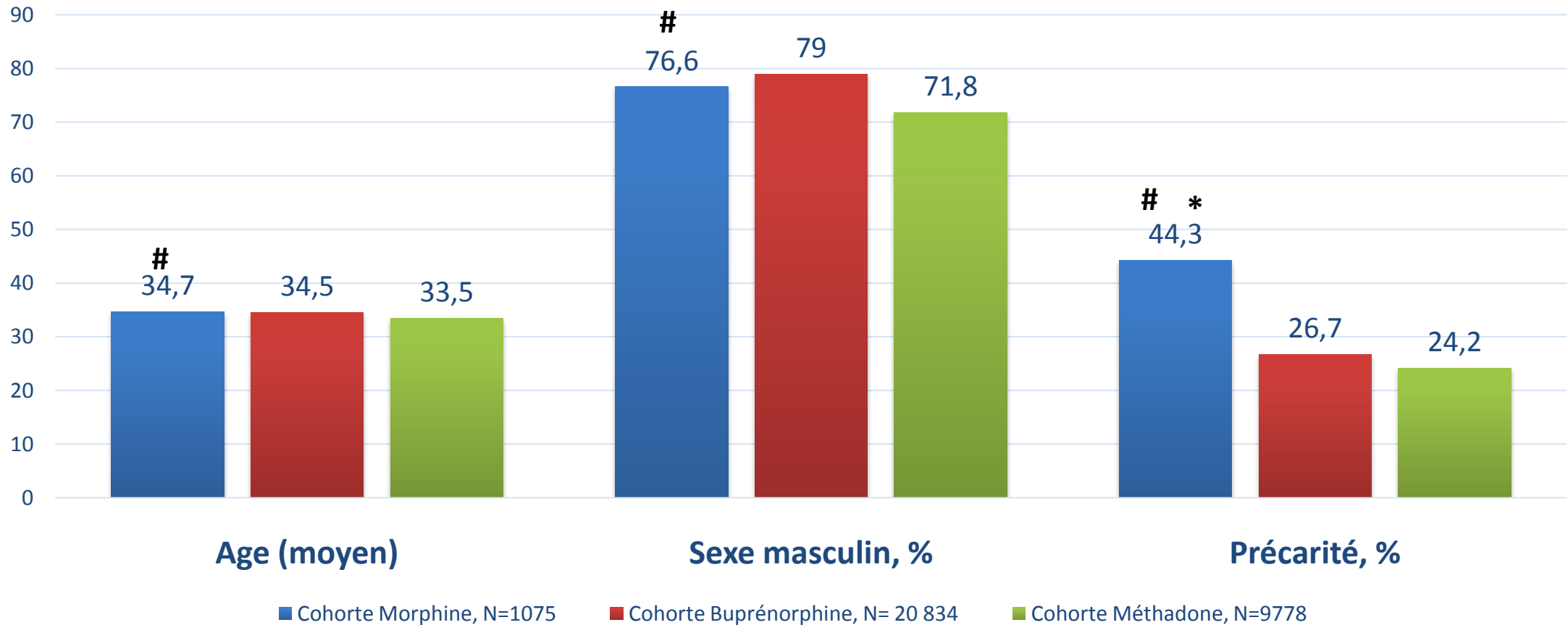


**Cohorte d'intérêt**

**Cohortes témoins dépendants substitués**

# Résultats

## Caractéristiques sociodémographiques

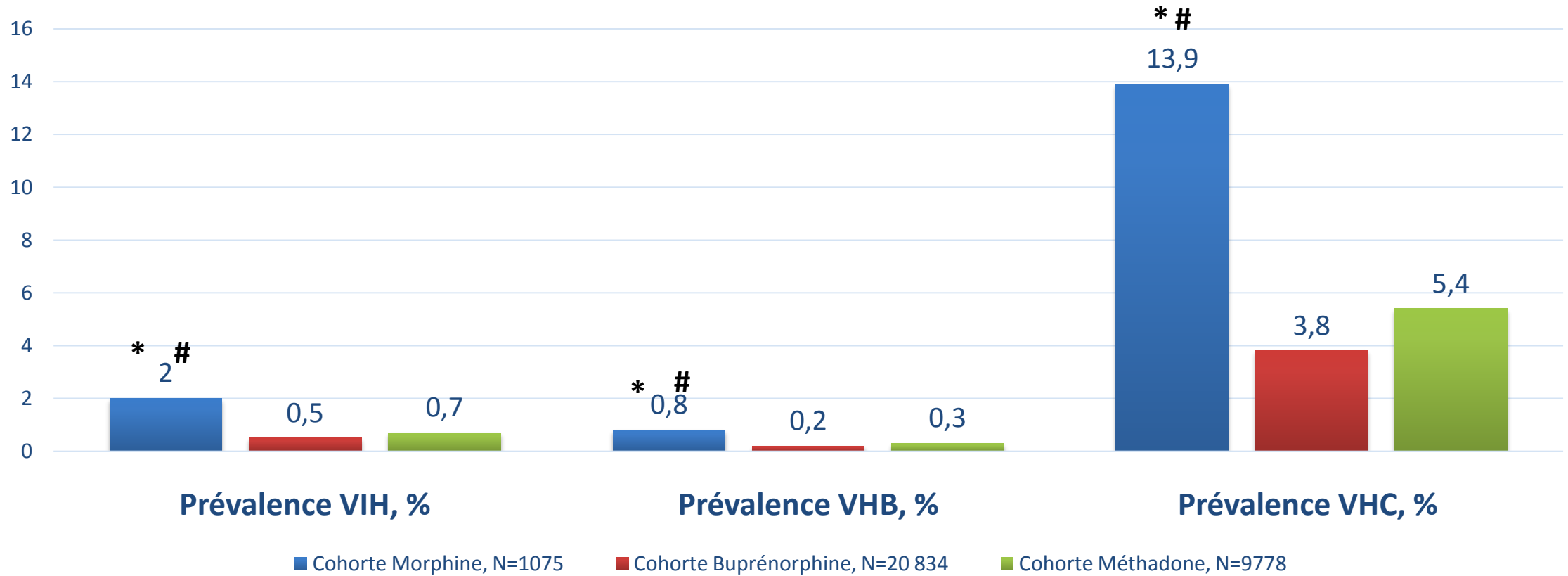


\* : Différence significative ( $p < 0,01$ ) entre Morphine et Buprénorphine

# : Différence significative ( $p < 0,01$ ) entre Morphine et Méthadone

# Résultats

## Comorbidités infectieuses

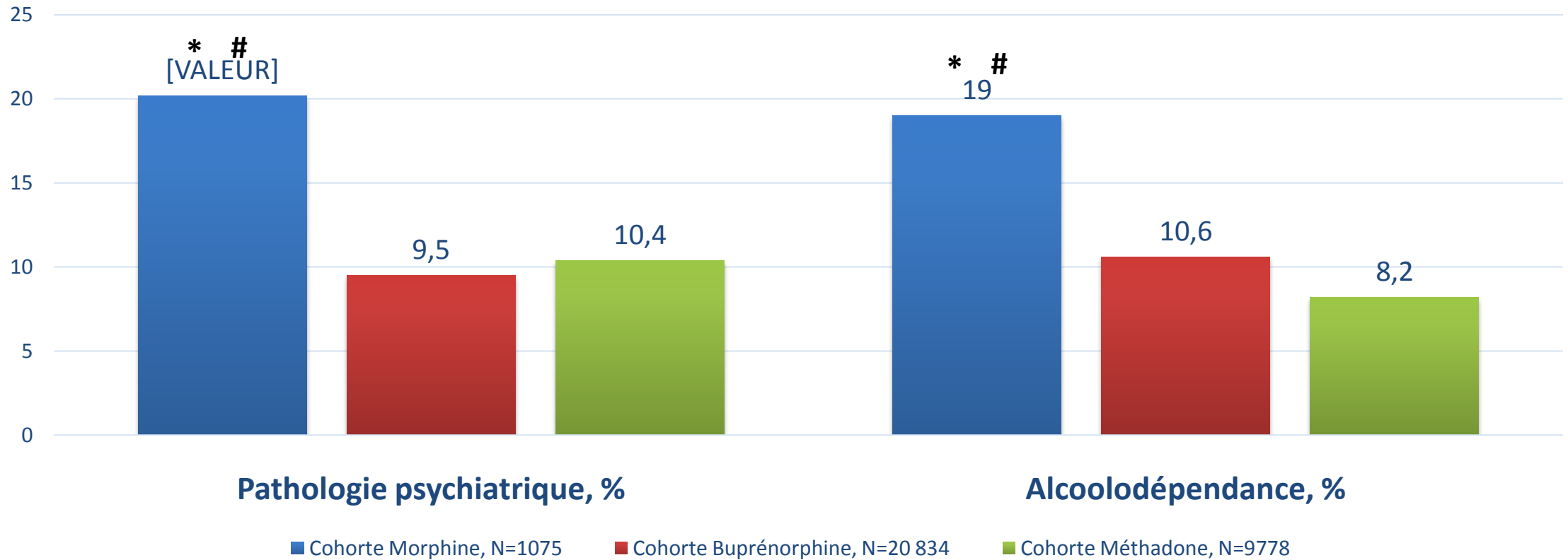


\* : Différence significative ( $p < 0,01$ ) entre Morphine et Buprénorphine

# : Différence significative ( $p < 0,01$ ) entre Morphine et Méthadone

# Résultats

## Comorbidités Psychiatriques & TLU alcool



\* : Différence significative ( $p < 0,01$ ) entre Morphine et Buprénorphine

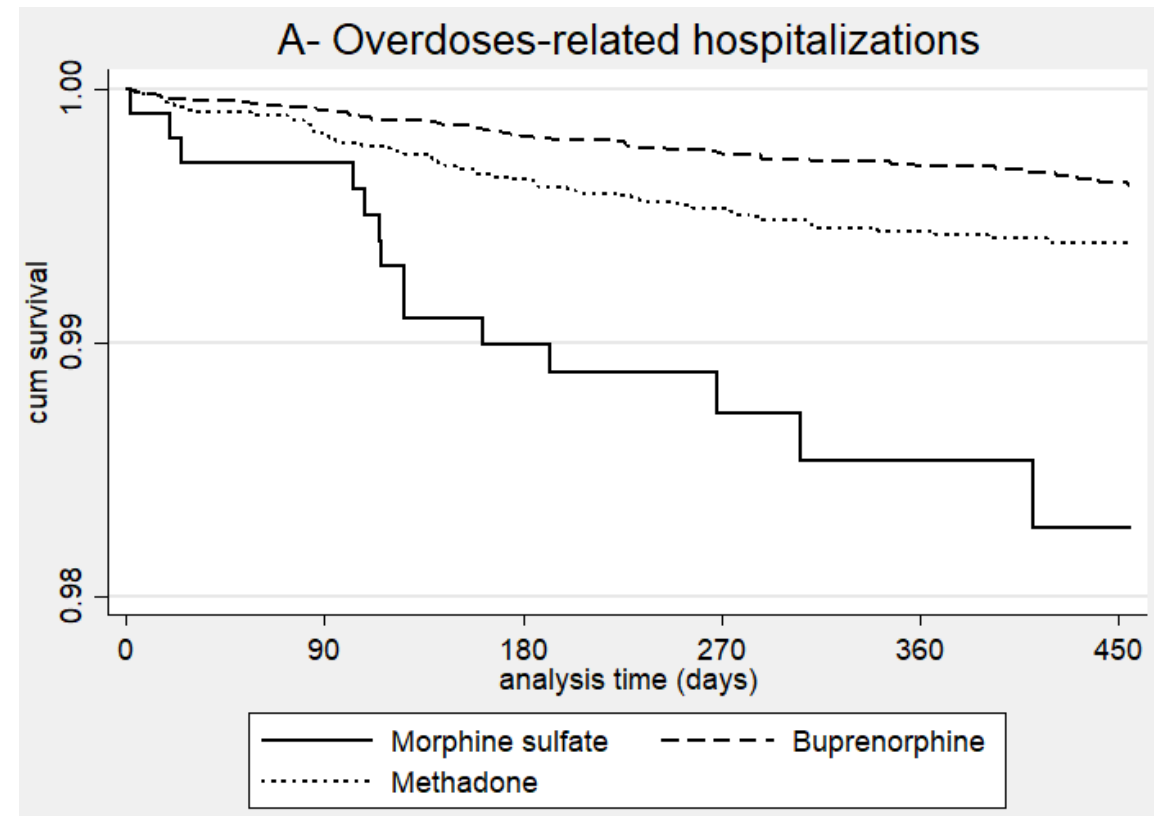
# : Différence significative ( $p < 0,01$ ) entre Morphine et Méthadone



# Résultat principal : survenue d'overdoses

| Cohorte Référence | Morphine<br>Hazard Ratio [IC 95%] |
|-------------------|-----------------------------------|
| Buprénorphine     | <b>3,8</b> [2,1 – 6,8]            |
| Méthadone         | <b>2,0</b> [1,1-3,6]              |

**Risque d'overdoses  
x 3,8 vs Buprénorphine  
x 2,0 vs Méthadone**



# Résultats secondaires

- **Décès**

**x 9,1 vs Buprénorphine**

**x 3,9 vs Méthadone**

- **Docteur Shopping**

**x 2,9 vs Buprénorphine**

**x 66,8 vs Méthadone**

- **Infections bactériennes**

**x 2,8 vs Buprénorphine**

**x 3,6 vs Méthadone**

# Résultats secondaires

- Hépatite C

x 1,6 (NS) vs Buprénorphine

x 1,1 (NS) vs Méthadone

- Risque thrombotique

x 1,4 (NS) vs Buprénorphine

x 1,3 (NS) vs Méthadone

# Discussion

- **Overdoses**

- Incidence accrue chez les patients morphine par rapport aux témoins substitués
- Vs réduction des overdoses chez les patients qui débutent une substitution (Clausen et al., 2008, 2009)
- Echo « Crise des opioïdes » ?
- EMCDDA, 2018
  - Présence d'opioïdes dans 84% des décès par overdose → en hausse
  - Europe du Nord ++
  - Hommes, 30-44 ans
  - Âge moyen du DC → 39 ans

# Discussion

- **Docteur Shopping**

- Incidence accrue chez les patients morphine par rapport aux témoins substitués
  - Indicateur validé d'abus, de mésusage
  - Reflet du besoin de doses toujours croissantes → Tolérance
- En lien avec les overdoses
  - Augmentation des doses → augmentation du risque d'intoxication involontaire

# Discussion

- **Complications liées aux injections**

- Risque thrombotique : pas de différence significative
- Prévalence comorbidités virales accrue
- Incidence VHC : pas de différence significative
- Risque infectieux bactérien accru chez les usagers de sulfate de morphine
  - En lien avec le phénomène d'injection IV
  - Traitement substitutif → réduction forte des conduites d'injection
    - ≥ 20% des patients injecteurs substitués par buprénorphine l'ont injecté au moins une fois (Guichard et al., 2003; Obadia et al., 2001; Vidal-Trecañ et al., 2003)
    - 16,4% des patients substitués par méthadone déclarent maintenir des pratiques d'injection ≥ 1 fois par mois (Cadet-Taïrou and Saïd, 2015)

## Conclusion - En pratique...

- **Réduction des décès par overdose**
  - Distribution de kits de Naloxone de secours
  - Information de l'entourage
- **Réduction des overdoses, de la surconsommation et du nomadisme médical**
  - Consultation spécialisée d'addictologie → délivrance fractionnée / multidisciplinarité
  - Evaluation systématique du risque pour chaque patient et information adaptée
  - Dossier médical partagé / protocole de soins / centralisation des prescriptions

# Conclusion - En pratique...

- **Prévention des complications liées aux injections**
  - Galéniques limitant le détournement de la voie d'administration
  - Dépistage et prise en charge systématique des comorbidités (VHC ++)
  - Distribution de kits d'injection stériles gratuits
  - Substitution injectable
  - Injection supervisée dans des salles de consommation à moindre risque



**Merci de votre attention**