

Addictions

Drs MARC VOGEL^a, HANNES STRASSER^b, GABRIEL THORENS^c, Prs DANIELE ZULLINO^c, JEAN-PAUL HUMAIR^{d,e}, Dr OLIVIER SIMON^f, Pr BARBARA BROERS^g, Drs CAROLINE HAETTEL^h, CORINNE DEVAUD^h, Pr ISABELLE GOTHUEYⁱ et Dr THIERRY FAVROD-COUNE^j
 Coordination: Prs JEAN-BERNARD DAEPPENⁱ et BARBARA BROERS^g

Rev Med Suisse 2020; 16: 8-11

Cet article montre l'intérêt d'une nouvelle forme d'administration inhalée d'héroïne pharmaceutique actuellement à l'étude. Il sensibilise aux conditions particulières de la prescription d'agonistes opioïdes en milieu carcéral et ressuscite des souvenirs des seventies en reprenant l'exploration scientifique des vertus thérapeutiques de la psilocybine. Même si le vapotage semble être un bon moyen de lâcher la cigarette, les anciens fumeurs ont tendance à s'y accrocher et un risque de pneumonie chimique parfois mortelle vient d'être mis en évidence. Finalement, le retrait de l'OMS de deux directives relatives à l'usage d'opioïdes dans le traitement de la douleur, sur fond de suspicion de conflit d'intérêts, montre l'équilibre délicat entre sur- et sous-prescription des antalgiques opioïdes.

Addictions

This article describes a new form of administration of inhaled prescribed heroin currently under investigation. It underlines the particularity of opioid agonist prescription in jail and presents new perspectives in using psilocybin in addiction medicine treatment. A brief literature review about vaping confirms its interest in quitting cigarette, with a cost of addiction to vaping and recent worrisome reports of chemical pneumonia. Finally, the withdrawal of WHO guidelines on opiates use in pain management, in the context of a suspicion of conflict of interest, underlines the sensible balance between over- and under-prescription of opiates in analgesic treatment.

INTRODUCTION

La médecine de l'addiction est une discipline médicale jeune et passionnante par sa diversité et sa complexité clinique, pharmacologique, épidémiologique, sociale, éthique et politique. Les six contributions de cet article illustrent cet intérêt avec le retrait des recommandations de l'OMS pour le

traitement de la douleur sur pression américaine et suspicion de conflit d'intérêts, le développement d'un spray nasal de diacétylmorphine et le retour des psychédéliques dans le traitement de certaines maladies mentales, en passant par la fin de l'époque où l'on avait le droit de dire qu'un verre de rouge était bon pour la santé. Cet article montre cette diversité et vous apporte des éléments de réponses aux questions des patients.

VERS UNE HOMOLOGATION DE L'HÉROÏNE PHARMACEUTIQUE PAR VOIE INHALÉE: UN PROJET PILOTE

M. Vogel et H. Strasser (Traduction : O. Simon)

Introduit il y a 25 ans comme alternative en cas de non-réponse au traitement agoniste opioïde classique, la prescription de diacétylmorphine^a (DAM ou héroïne pharmaceutique) fait aujourd'hui partie de l'offre thérapeutique ordinaire, en Suisse. Bien que la forme galénique intraveineuse ait été complétée par des comprimés à libération immédiate et à libération prolongée, une partie du public cible n'est pas atteinte.

En premier lieu, il existe souvent de graves lésions veineuses dues à la prise sur le long terme de substances issues du marché noir. Certaines personnes s'injectent par voie intramusculaire, ce qui ne produit pas les mêmes effets qu'une injection intraveineuse: diffusion plus lente, effet moindre, et différé.¹ D'autres personnes injectent dans des zones à haut risque comme la veine fémorale commune.² Globalement, ces deux options ne sont médicalement pas adaptées.

Deuxièmement, l'incidence de la bronchopathie chronique obstructive (BPCO) augmente en raison des années d'exposition à la fumée de tabac ou à d'autres substances.³ Lors de l'injection d'opioïdes, une désaturation en oxygène peut alors survenir plus rapidement. Le passage aux comprimés n'est souvent pas satisfaisant en raison de l'absence d'effet « flash », avec le risque très important d'un retour à l'héroïne intraveineuse non médicale.

Un troisième groupe d'utilisateurs ne consomme ni par voie intraveineuse ni par voie orale, mais en sniff. L'héroïne inhalée a une diffusion dans l'organisme plus lente que par voie intraveineuse, mais plus rapide que par voie orale, avec un effet subjectif de *high*. Si la recherche de cet effet est au premier plan, la prescription de comprimés sera perçue comme peu attractive.⁴

Des collègues du programme HegeBe (pour « Heroin gestützte Behandlung ») ont donc exploré la possibilité d'une administration intranasale de la DAM. L'inhalation de comprimés

^a Services psychiatriques de Thurgovie, Seeblickstrasse 3, 8596 Muensterlingen, ^bCliniques universitaires psychiatriques, Wilhelm Klein-Strasse, 4012 Bâle, ^cService d'addictologie, Département de santé mentale et de psychiatrie, HUG, 1211 Genève 14, ^dService de médecine de premier recours, HUG, 1211 Genève 14, ^eCIPRET-Genève / Carrefour addictionS, 1200 Genève, ^fService de médecine des addictions, CHUV, et Société Suisse de Médecine de l'Addiction (SSAM), 1011 Lausanne, ^gUnité Dépendances en médecine de premier recours, HUG, et SSAM, 1211 Genève 14, ^hPsychiatre-Psychothérapeute, Cheffe de clinique, centre de psychiatrie forensique, Boulevard de Pérolles, 1700 Fribourg, ⁱSecteur de psychiatrie de l'adulte, rue de l'hôpital 140, 1633 Marsens, ^jService de médecine de premier recours, HUG, 1211 Genève 14
 Marc.Vogel@stgag.ch | Hannes.Strasser@upk.ch | gabriel.thorens@hcuge.ch
 daniele.zullino@hcuge.ch | Jean-Paul.Humair@hcuge.ch
 jean-paul.humair@cipret.ch | olivier.simon@chuv.ch | barbara.broers@hcuge.ch
 caroline.haettel@rfsfm.ch | corinne.devaud@rfsfm.ch | isabelle.gothuey@rfsfm.ch
 thierry.favrod-coune@hcuge.ch | jean-bernard.daeppen@chuv.ch

pilés est exclue en raison des excipients potentiellement nocifs. Une autre solution est envisagée: l'administration à l'aide d'un nébuliseur. Ce traitement devrait être offert dans le cadre d'une étude observationnelle multicentrique.

Les médecins du programme HegeBe espèrent les effets suivants: réduction des dommages par rapport aux injections intramusculaires ou intraveineuses inguinales, meilleure tolérance chez les personnes souffrant d'une BPCO, acceptabilité du traitement plus élevée qu'avec les comprimés pour le sous-groupe des personnes consommatrices par voie inhalée. Les résultats préliminaires sont attendus courant 2020.

INTÉRÊT DE LA PSILOCYBINE DANS LE TRAITEMENT DES ADDICTIONS

G. Thorens et D. Zullino

La psilocybine fait partie des psychédéliques à action sérotoninergique. L'intérêt pour l'utilisation des psychédéliques en psychiatrie a grandement augmenté ces dernières années dans le domaine notamment des troubles anxieux, de la dépression et des traitements des addictions.⁵ Le mode d'action pharmacologique probable serait une augmentation de la plasticité neuronale, notamment dans le cortex préfrontal.⁶ Si des travaux parfois anciens ont montré que le LSD avait un effet sur l'addiction à l'alcool,⁷ un intérêt croissant autour de la psilocybine comme addictolytique se concrétise par des études pilotes encourageantes, notamment dans le domaine de l'addiction au tabac⁸ et à l'alcool (résultats préliminaires positifs d'une étude randomisée en cours).⁹

Il est intéressant de s'interroger sur le mode d'action de la psilocybine: son effet thérapeutique est-il dû à la promotion de la neurogenèse ou à l'intensité de l'expérience vécue (qui est souvent décrite comme une expérience mystique dont l'intensité est corrélée au facteur de réussite du traitement). Dans le meilleur des cas, cette «double action» contribue à l'efficacité supposée du traitement.

Actuellement, la psilocybine n'est pas enregistrée comme médicament, mais il existe des autorisations spéciales délivrées par l'OFSP pour proposer des séances psychothérapeutiques sous psilocybine. Le setting thérapeutique proposé est une psychothérapie classique comprenant tous les éléments connus pour traiter l'addiction et un nombre limité de séances plus longues et bien préparées avec absorption du produit. L'effet attendu est celui d'un épisode psychédélique d'intensité et de durée variables en fonction des individus et de la dose. D'intéressantes données de suivi de cas⁹ montrent que le vécu lors de ces séances est perçu comme suffisamment significatif pour initier un changement de comportement durable. Les études randomisées permettront de mieux définir si la molécule possède une action addictolytique propre ou si l'intensité de l'expérience vécue explique à elle seule son potentiel d'initiation d'un changement.

En conclusion, la psilocybine, du fait de ses effets dopaminergiques très faibles, n'entraîne pas d'addiction. Son dosage et son maniement sont faciles, avec peu d'effets secondaires et elle semble offrir des perspectives intéressantes chez les patients souffrant d'addiction.

VAPOTAGE: QUOI DE NEUF?

J.-P. Humair

Qu'est-ce que le vapotage?

La vaporette (ou cigarette électronique) est un dispositif qui chauffe, à l'aide d'une batterie, un liquide composé à 95% de propylène-glycol et glycérol ainsi que de nicotine et d'arômes pour produire un aérosol inhalé par le «vapoteur».¹⁰ Les fumeurs utilisent le vapotage pour cesser de fumer, réduire le tabagisme et ses risques, soulager les envies de fumer dans les lieux non fumeurs ou par curiosité.¹⁰ En Suisse en 2016, le vapotage était surtout expérimental et occasionnel, avec 15,3% de la population des 15 ans et plus ayant vapoté au moins une fois, mais seulement 1,6% dans les 30 derniers jours et 0,4% quotidiennement.¹¹

Vapotage pour cesser de fumer?

Un essai clinique bien conduit a montré que la vaporette avec nicotine était plus efficace pour cesser de fumer que les substituts nicotiques, tous deux associés à un soutien comportemental. Le taux d'abstinence de tabac à un an était plus élevé chez les vapoteurs (18%) que les sujets recevant une substitution nicotinique (9,9%).¹² Parmi les sujets abstinents à un an, 80% des vapoteurs utilisaient encore leur produit alors qu'ils n'étaient que 9% dans le groupe recevant une substitution nicotinique.¹²

Une analyse temporelle des comportements tabagiques en Angleterre suggère que le vapotage favorise les tentatives d'arrêt du tabac et l'abstinence réussie de tabac.¹² Pour une augmentation de 1% de la prévalence du vapotage, les tentatives d'arrêt du tabac et l'usage de la vaporette augmentent de 0,05% et l'arrêt réussi de 0,06%.¹³

Vapotage: quelle sécurité?

Les experts s'accordent pour considérer le vapotage comme sûr à court terme, incertain à long terme, mais beaucoup moins nocif que les cigarettes combustibles.¹⁰ Dans les essais cliniques, on n'observe aucun effet indésirable grave du vapotage à 6-12 mois, mais on note une réduction importante de la toux due au tabagisme.¹²

Une récente épidémie de pneumonie toxique chez des vapoteurs aux Etats-Unis a touché 1888 personnes dont 37 sont décédées.¹⁴ Les investigations ont montré une pneumonie chimique sévère dans la plupart des cas ou une pneumonie lipidique due à l'inhalation d'huile pour une minorité. La grande majorité des personnes avait vapoté des produits dérivés du cannabis contenant du THC, acquis sur le marché illégal, mais quelques-unes avaient vapoté des liquides nicotines. On a détecté dans les liquides pulmonaires de 29 cas récents de l'acétate de vitamine E, un additif huileux des produits de vapotage avec THC, qui est probablement un agent toxique causal de cette épidémie.

Conclusion

Une première étude démontre que le vapotage avec nicotine est une méthode plus efficace que les substituts nicotiques pour cesser de fumer. La vaporette est sûre à court terme,

mais sa sécurité à long terme est incertaine. Même si l'on n'a pas identifié ses causes toxiques, la récente épidémie de pneumonies toxiques chez les vapoteurs aux Etats-Unis est surtout associée au vapotage de THC obtenu sur le marché illégal.

TRAITEMENT ADÉQUAT DE LA DOULEUR ET CONDUITES ADDICTIVES: UN ÉQUILIBRE (TRÈS) DÉLICAT

O. Simon et B. Broers

Le 20 juin 2019, l'Organisation mondiale pour la santé (OMS) a annoncé le retrait de deux directives concernant l'accès aux opioïdes comme médicament;¹⁵ l'une, de 2011, relative aux systèmes de soin «Ensuring balance in national policies on controlled substances: Guidance for availability and accessibility of controlled medicines»,^b et l'autre, de 2012, relative à la pédiatrie «WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses». Cette «nouveau thérapeutique» très politique fait suite à un rapport parlementaire des Etats-Unis questionnant l'indépendance des experts qui ont contribué à l'élaboration de ces directives. Elle fait fortement réagir le domaine des soins palliatifs qui estime le retrait infondé.¹⁶

Représentés notamment par la Société suisse de médecine de l'addiction (SSAM), les milieux médicaux et académiques suisses du domaine des conduites addictives comprennent l'importance d'une expertise indépendante et transparente. La crise sanitaire aux Etats-Unis est un appel dramatique à la prudence. Si la prescription d'opioïdes a augmenté cette dernière décennie en Suisse comme en Europe, notamment en lien avec le vieillissement de la population et le travail fait en soins palliatifs pour un traitement adéquat de la douleur, nous sommes néanmoins loin de la situation américaine, sans signes d'augmentation des décès par intoxication liés à l'usage d'héroïne ou d'autres opioïdes, jusqu'en 2016.¹⁷ Depuis plus de 25 ans, la Suisse a mis en place un accès aux traitements agonistes opioïdes à la charge de l'assurance maladie et sans liste d'attente, avec des résultats sanitaires bien documentés.^c

Quel est l'impact possible du retrait des deux directives? N'est-on pas passé à côté d'autres facteurs de la crise nord-américaine, tel le défaut général d'accès aux soins, les déterminants sociaux, l'insuffisance de la formation, le manque d'encadrement de la publicité, ou encore des lois sur les produits thérapeutiques axées quasi exclusivement sur l'initiative privée? L'OMS a lancé de nouveaux groupes de travail pour publier de nouvelles versions des directives contestées. La SSAM encourage à préserver l'équilibre (très) délicat entre sous- et surprescription d'opioïdes, en évitant le retour de la stigmatisation alimenté par des craintes des prescripteurs scientifiquement mal informés.

PLATEFORME EN LIGNE POUR L'AUTORISATION DU TRAITEMENT AGONISTE OPIACÉ DANS LE CANTON DE FRIBOURG: LE REGARD DU MÉDECIN CARCÉRAL

C. Haettel, C. Devaud et I. Gothuey

Selon la Loi fédérale sur les stupéfiants et les substances psychotropes,^d la prescription, la remise et l'administration

des stupéfiants destinés au traitement des personnes dépendantes sont soumises à l'autorisation du Médecin cantonal.¹⁸ Selon les directives de la Direction de la santé et des affaires sociales du 21 août 2018,^e le médecin doit déclarer la prescription d'un traitement par agoniste des opiacés (TAO) en annonçant le début, l'interruption et la fin d'un TAO et en ajoutant des données sociodémographiques et de santé. Depuis le 1^{er} janvier 2016, cette déclaration se fait au travers d'une plateforme électronique. Le médecin carcéral doit également effectuer ces déclarations. En milieu carcéral, ce changement de pratique a des avantages mais aussi des inconvénients: d'une part le médecin prescripteur dispose ainsi d'une vision globale de sa cohorte de patients substitués et la plateforme en ligne offre un regard longitudinal sur l'historique de chaque prescription de TAO en mentionnant les posologies, les prescripteurs et les lieux de remise antérieurs du traitement. Le patient est systématiquement informé que le traitement est soumis à l'autorisation du Médecin cantonal, ce qui diminue la triangulation en convoquant un tiers symbolique au sein de la relation clinique. Mais, malheureusement, la plateforme n'est effective que pour les patients-détenus fribourgeois. En outre, lors du premier entretien, le médecin, face à son écran, doit orienter ses questions selon les exigences du formulaire électronique, le patient apprend que certaines données seront numérisées. La rencontre clinique est alors considérablement remodelée, ce qui entraîne souvent des frustrations, des angoisses ou des vécus persécutatoires chez des patients déjà fortement vulnérabilisés par l'arrivée en milieu carcéral. L'un des défis du praticien du 21^e siècle est d'intégrer le numérique à sa pratique clinique. Pour mener cette tâche, il serait utile de connaître les implications pratiques extraites de la collecte de données de l'annonce en ligne de TAO. De même, l'implantation devrait être élargie aux autres cantons. A ces conditions, le praticien pourrait mieux faire valoir l'intérêt d'une telle plateforme pour assurer un suivi de qualité pour tous les patients.¹⁹

Principal changement

Depuis 2016, la déclaration du TAO au médecin cantonal se fait via une plateforme en ligne

Ce que cela apporte de nouveau

Une vision globale et longitudinale de l'ensemble des patients sous TAO
Une modification profonde de la rencontre thérapeutique dans laquelle s'invite le numérique

Ce qu'on ne sait toujours pas

Quelles implications pratiques peuvent être tirées de cette collecte de données au niveau cantonal?
Une implantation élargie à d'autres cantons serait-elle judicieuse?

LES LIMITES DE CONSOMMATION D'ALCOOL À FAIBLE RISQUE, OU UNE PEAU DE CHAGRIN CONTEMPORAINE BIEN JUSTIFIÉE

T. Favrod-Coune

Il n'est pas simple de savoir quel conseil donner à nos patients et à la population pour une consommation à faible risque, tant les changements sont nombreux et les messages divers selon les pays.

Les fameuses recommandations de l'Organisation mondiale de la santé sont devenues obsolètes: se limiter à 14 verres ou

unités standards^f (U) par semaine au plus pour les femmes, 21 U standards pour les hommes. De plus, la seule référence de ce consensus des années 1990 se trouve dans un document de l'année 2000 qui relate des niveaux de risque de consommations, énoncés à des fins de recherche (et non cliniques).²⁰ Nous nous trouvions à l'époque de la « courbe en J », quelques verres d'alcool par jour considérés comme bénéfiques pour la santé, avant que le risque ne passe pour une deuxième fois par le risque 1 (neutre) pour environ 3 U par jour, pour ensuite augmenter rapidement.

Le pavé est jeté dans la mare en 2015 par des épidémiologistes anglais: les décès de plus de 50 000 participant·e·s âgé·e·s de plus de 50 ans sont analysés, en comparant les buveurs aux jamais buveurs (et non une population contenant d'anciens buveurs). La fourchette dans laquelle l'alcool amènerait un bénéfice de santé se limite aux hommes de 50 à 64 ans pour 12,1 à 16 U par semaine, et aux femmes de plus de 65 ans pour une consommation inférieure à 8 U.²¹

La « courbe en J » a très certainement vécu en 2018 avec une méta-analyse d'études prospectives mettant en rapport pour presque 600 000 consommateurs/trices leur consommation d'alcool et leur risque pour la mortalité totale et plusieurs catégories de maladies cardiovasculaires (CV). La courbe de la mortalité totale ne descend plus en dessous du risque 1 et s'élève dès 100 g d'alcool par semaine, soit 10 U.²²

En 2019, une étude asiatique d'épidémiologie conventionnelle et génétique (Mendélienne) va dans le même sens et parle en défaveur d'un lien protecteur de l'alcool sur les maladies CV (pas de lien démontré avec l'infarctus du myocarde dans cette étude).²³

Citons enfin une étude qui nous rappelle le haut potentiel cancérigène de l'alcool,²⁴ dans notre période où le cancer est en

train de devancer les maladies CV comme première cause de mortalité dans les pays industrialisés.²⁵ Et elle conclut que la dose inoffensive de l'alcool serait entre 0 et 0,8 U par semaine.

En conclusion, il n'est plus correct de parler d'un quelconque bénéfice pour la santé de la consommation d'alcool, même en petite quantité. Et on ne peut que soutenir la récente réduction de la limite de consommation à faible risque dans notre pays, à 5 U par semaine pour les femmes et 10 U pour les hommes, sur 5 jours au plus. Un message plus strict, comme pour le tabac, tendant vers le 0 U, pourrait scientifiquement se défendre, mais peut-être avoir un effet pervers sur la consommation modérée en enlevant un repère « à faible risque » pour les consommateurs.

Notes

^a «Héroïne pharmaceutique» en lien avec la dénomination commerciale historique «Héroïne» de la firme Bayer; «HegeBe» pour «Heroin gestützt Behandlung», soit littéralement «traitement assisté par héroïne». Sous la dénomination commerciale actuelle «Diaphin», la DAM est homologuée par Swissmedic uniquement comme traitement de seconde intention du syndrome de dépendance aux opioïdes. Elle ne peut être prescrite que sous triple condition d'agrément de l'OFSP: autorisation du centre spécialisé, du médecin responsable du centre, et autorisation individuelle pour la personne en soin. Une vingtaine de centres traitent environ 1700 personnes.

^b Cette directive a été également publiée par l'OMS en français sous l'intitulé: «Assurer l'équilibre dans les politiques nationales relatives aux substances sous contrôle, orientation pour la disponibilité et l'accessibilité des médicaments sous contrôle».

^c D'après les données de l'OFSP et des cantons, le taux de couverture en matière de TAO est proche de 80% lorsqu'aux Etats-Unis il se situe en-deçà de 20%.

^d Loi fédérale sur les stupéfiants et les substances psychotropes (Loi sur les stupéfiants, LStup); 812.121 du 3 octobre 1951 (Etat le 1^{er} janvier 2018). Accessible à: www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19981989/index.html; consulté le 09.10.2019.

^e Directives du 21 août 2018 sur les traitements basés sur la substitution (TBS) en cas de dépendance aux opiacés (traitement des toxicomanes avec des stupéfiants). Direction de la santé et des affaires sociales DSAS.

^f En Suisse et dans la majeure partie de l'Europe, 1 verre standard contient 10 grammes d'éthanol.

1 Rook EJ, Huitema ADR, van den Brink W, van Ree JM, Beijnen JH. Pharmacokinetics and pharmacokinetic variability of heroin and its metabolites: review of the literature. *Curr Clin Pharmacol* 2006;1:109-18.

2 Vogel M, Dürsteler K, Strasser J, et al. Injektionen in die Leistenvene: Prävalenz und Umgang in heroingestützter Behandlung. *Suchtmedizin* 2015;17:57-62.

3 Grischoff T, Falcató L, Senn O, Puhann MA, Bruggmann P. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among opioid dependent patients in agonist treatment. A diagnostic study. *Addiction* 2019; Im Internet: <http://doi.wiley.com/10.1111/add.14559>

4 Mitchell TB, Lintzeris N, Bond A, Strang J. Feasibility and acceptability of an intranasal diamorphine spray as an alternative to injectable diamorphine for maintenance treatment. *Eur Addict Res* 2006; 12: 91-5. Im Internet: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16543744

5 Johnson MW, Griffiths RR. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics* 2017;14:734-40.

6 Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports* 2018;23:3170-82.

7 Krebs TS, Johansen PO. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 2012;26:994-1002.

8 Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017;43:55-60.

9 Bogenschütz MP, Podrebarac SK, Duane JH, et al. Clinical Interpretations of Patient Experience in a Trial of Psilocybin-Assisted Psychotherapy for Alcohol Use Disorder. *Front Pharmacol* 2018;9:7.

10 McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L, Robson D. Evidence review of e- cigarettes and heated tobacco products 2018. A report commissioned by Public Health England. London: Public Health England, 2018.

11 Kuendig H, Notari L, Gmel G. Cigarette électronique et autres produits du tabac de nouvelle génération en Suisse en 2016. Lausanne: Monitoring suisse des addictions, Addiction Suisse, 2017.

12 Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med* 2019;380:629-37.

13 Beard E, West R, Michie S, Brown J. Association of prevalence of electronic cigarette use with smoking cessation and cigarette consumption in England: a time series analysis between 2016 et 2017. *Addiction* 2019, doi: 10.1111/add.14851.

14 CDC. Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products. https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html. Accessed on 1 Nov 2019.

15 Organisation mondiale de la santé, Web statement on pain management guidance [en ligne]. (page consultée le 22 octobre 2019). www.int/medicines/areas/quality_safety/guide_on_pain/en/

16 Globalpalliativecare.org, Joint Position Statement on the Decision by WHO to Withdraw Guidance Documents [en ligne]. (page consultée le 22 octobre 2019). <http://globalpalliativecare.org/who-withdrawal-of-guidance-documents/>

17 Monitoring suisse des addictions, Mortalité liée aux opioïdes [en ligne]. (page consultée le 22 octobre 2019) www.suchtmontoring.ch/fr/3/1.html#opioïdes-prevalence

18 Conti G, Mer L, Kardous G, Pasche O. Traitement de la dépendance aux opioïdes en médecine générale. *Rev Med Suisse* 2017;13:1896-900.

19 Moazen B, et al. Prevalence of Drug Injection, Sexual Activity, Tattooing and Piercing among prison inmates. *Epidemiologic Reviews* 2018;40:59-69.

20 World Health Organization, 2000.

International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66529>

21 Knott CS, Coombs N, Stamakis E, Bidulpij JP. All cause mortality and the case for age specific alcohol consumption guidelines: pooled analyses of up to 10 population based cohorts. *BMJ* 2015;350:h384.

22 Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513-23.

23 Millwood IY, Walters GR, Mei WX, Guo Y, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet* 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31772-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31772-0)

24 GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol Use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;392:1015-35.

25 Stringhini S, Guessous I. The Shift From Heart Disease to Cancer as the Leading Cause of Death in High-Income Countries: A Social Epidemiology Perspective. *Ann Intern Med* 2018;169:877-8.