



le courrier du spécialiste

lettre

DU PHARMACOLOGUE®

Ce numéro est publié en partenariat avec :



MISE AU POINT

Big data : jouer au jeu de go pourrait-il donner du temps au médecin ?

H. Servy (Gardanne)



DOSSIER

Antalgiques

Coordonné
par le Pr Nicolas Authier (Clermont-Ferrand)



Société éditrice: **EDIMARK SAS**
CPPAP: 0918 T 81492 - ISSN: 0984-452X

PÉRIODIQUE DE FORMATION
EN LANGUE FRANÇAISE

Trimestriel
Prix du numéro: 53 €

Vol. 31 - n° 4
Oct.-nov.-déc. 2017

Toute l'actualité
de votre spécialité sur
www.edimark.tv

edimark



L'abonnement,
un engagement fort
dans la vie de votre discipline
page 147

→ www.edimark.fr

Revue indexée dans la base internationale ICMJE



1 ADULTE SUR 5 SOUFFRE
DE DOULEUR CHRONIQUE =
+ DE 10 MILLIONS DE FRANÇAIS



2 PATIENTS SUR 3 ESTIMENT
QUE LEUR **DOULEUR EST**
INSUFFISAMMENT CONTRÔLÉE

1 PATIENT SUR 2
A UNE QUALITÉ DE
VIE TRÈS ALTÉRÉE



MAL DE DOS
1ÈRE CAUSE D'INCAPACITÉ
DANS LE MONDE



1 PATIENT SUR 2
EN ARRÊT DE TRAVAIL
+ DE 4 MOIS PAR AN

88 MILLIONS
DE JOURNÉES DE TRAVAIL
PAR AN IMPACTÉES PAR LA
DOULEUR EN FRANCE

Mettre le patient
au coeur de tous
les projets

Intégrer santé
humaine et santé
animale



Optimiser
le parcours de
soins grâce à la
e-santé

Concevoir et
développer de
nouveaux
traitements



UNE FONDATION POUR

INITIER, ACCÉLÉRER, DES PROJETS DE RECHERCHE

ET RELANCER L'INNOVATION !

LES MULTIPLES VISAGES DE LA DOULEUR

ENFANTS

ADULTES

PERSONNES ÂGÉES

MAL DE TÊTE **CANCER** DOULEUR VISCÉRALE MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES ARTHROSE

TRoubles MUSCULO-SQUELETTIQUES **NEUROPATHIE** MAL DE DOS MIGRAINE

DOULEURS OSTÉO-ARTICULAIRES FIBROMYALGIE RHUMATISMES HANDICAP

JUIN
2018

l'Institut ANALGESIA organise le 1^{er}
e-congrès francophone sur la douleur
en soins primaires

en partenariat avec

Directeur de la publication : Claudie Damour-Terrasson

Rédacteur en chef : P. Jolliet

Comité de rédaction : E. Bellissant - R. Bordet - É. Chatelut
P. Gillet - C. Le Guellec - S. Laporte - M. Molimard

Fondateur scientifique : P. Jaillon

Comité de lecture : E. Abadie - J.C. Alvarez - M. Andrejak
E. Autret - L. Becquemont - B. Bégaud - J.F. Bergmann - O. Blin
P. Boutouyrie - F. Calvo - A. Coquerel - J.L. Cracowski - E. Dailly
D. Debruynne - H. Decousus - J.P. Demarez - D. Deplanque
M.D. Drici - C. Dubray - A. Eschalier - A. Fourrier
C. Funck-Brentano - S. Gautier - B. Ghaleh - J.M. Goehrs
F. Gueyffier - G. Lagier - S. Laurent - B. Lebrun-Vignes - P. Lechat
C. Libersa - I. Macquin-Mavier - P. Marquet - J. Micallef
L. Monassier - J.L. Montastruc - N. Moore - E. Oger - G. Paintaud
A. Pathak - P. Petit - G. Pickering - G. Pons - A. Puech - M. Senard
T. Simon - C. Thuillez - D. Vasmant - C. Vigneau - F. Zannad

Fondateur : Alexandre Blondeau

Société éditrice : EDIMARK SAS

Président : Claudie Damour-Terrasson
Tél. : 01 46 67 63 00 – Fax : 01 46 67 63 10

Rédaction

Directeur des rédactions : Magali Pelleau

Secrétaire général de rédaction : Laurence Ménardais

Premiers secrétaires de rédaction : Christelle Dédédjian,
Doriane Munoz

Rédacteurs-réviseurs : Cécile Clerc, Sylvie Duverger,
Philippe-André Lorin, Isabelle Mora

Infographie et multimédia

Premier rédacteur graphiste : Didier Arnoult

Rédacteurs graphistes : Mathilde Aimée, Christine Brianchon,
Stéphanie Dairain, Virginie Malicot, Romain Meynier, Dino Perrone

Dessinateur d'exécution : Thibault Menguy

Infographiste multimédia : Christelle Ochin

Responsable numérique : Rémi Godard

Webmaster : Mouna Issaadi-Allem

Commercial

Directeur des opérations : Béatrice Malka-Tisserand

Directeur du développement commercial :
Sophia Huleux-Netchevitch

Directeur des ventes : Chantal Géribi

Directeurs d'unité : Rim Boubaker, Noémie Brullard

Régie publicitaire et annonces professionnelles

Valérie Glatin – Tél. : 01 46 67 62 77

Abonnements

Responsable/responsable adjoint :
Badia Mansouri/Florence Lebreton
Tél. : 01 46 67 62 74/87 – Fax : 01 46 67 63 09



2, rue Sainte-Marie, 92418 Courbevoise Cedex
Tél. : 01 46 67 63 00 - Fax : 01 46 67 63 10
E-mail : contacts@edimark.fr
Site Internet : www.edimark.fr

Adhérent au SPEPS
Revue indexée dans la base ICMJE

ÉDITORIAL 108

Médicaments antalgiques : promouvoir leur bon usage, une recherche innovante et leur pharmacovigilance

Analgesic drugs: encouraging efficient and secure use, innovating research and enhanced drug monitoring

N. Authier, A. Eschalier

DOSSIER "ANTALGIQUES" 110

Coordonnateur : Pr Nicolas Authier (Clermont-Ferrand)

Pharmacopépidémiologie de l'usage des antalgiques opioïdes en France | 110

Trends in opioid analgesic use

M. Barreau, C. Chenaf, J.L. Kabore, C. Bertin, J. Delorme, M. Riquelme-Arbre, A. Eschalier, D. Ardid, N. Delage, N. Authier

Antalgiques et grossesse : attention aux anti-inflammatoires non stéroïdiens | 113

Analgesic drugs use and pregnancy: NSAID warning

A. Andorra, A. Cabaillet, J. Delorme, M. Zenut, N. Authier

Usage des antalgiques opioïdes dans la population pédiatrique : où en sommes-nous en 2017 ? | 116

Use of opioid analgesics in pediatric population: where are we in 2017?

S. Choufi, S. Mounier, C. Chenaf, N. Authier, E. Merlin

Prescription des antalgiques opioïdes forts par les rhumatologues | 120

Trends in strong opioid analgesic prescribing by French rheumatologists

A.P. Trouvin, S. Perrot

Patients dépendants aux opioïdes et douloureux chroniques : moins de prescriptions d'antalgiques opioïdes ? | 124

Opioid-maintained chronic pain patients: less opioid analgesics prescription?

J. Delorme, C. Bertin, M. Riquelme-Arbre, C. Chenaf, N. Delage, N. Authier

Risque d'abus et d'overdose lors de l'usage hors AMM du sulfate de morphine en France | 127

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

C. Bertin, J. Delorme, M. Riquelme, G. Brousse, C. Chenaf, N. Authier

Impact des opioïdes sur les fonctions hypothalamohypophysaires : à propos d'un cas clinique | 130

Impact of opioids on hypothalamic-pituitary function: a case report

L. Carton, M. De Graaf, E. Merlen, N. Buisset, A.P. Jonville-Berrat, M. Auffret, B. Rolland

Activateurs TREK1 : vers une nouvelle classe pharmacologique d'antalgiques ? | 133

TREK-1 activators: a new pharmacologic class of analgesics?

S. Lollignier, J. Busserolles

E-santé : l'innovation au service du suivi des patients douloureux chroniques, et du bon usage des antalgiques | 136

E-health: innovation at the service of chronic pain management, and proper use of analgesics

A. Corteval, T. Martinelli

MISE AU POINT

Big data : jouer au jeu de go pourrait-il donner du temps au médecin ? | 140

Big data: could playing Go give physicians more time?

H. Servy

**Abonnement,
engagez-vous !
page 147**

Crédit photo : © Tous droits réservés – Illustration de couverture : © TDR

Les articles publiés dans *La Lettre du Pharmacologue* le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

© février 1987 - EDIMARK SAS - Dépôt légal : à parution.

Imprimé en France - Axiom Graphic - 95830 Cormeilles-en-Vexin

Médicaments antalgiques : promouvoir leur bon usage, une recherche innovante et leur pharmacovigilance

*Analgesic drugs: encouraging efficient
and secure use, innovating research and enhanced
drug monitoring*



N. Authier

Directeur de l'Observatoire français
des médicaments antalgiques.



Un adulte sur 5 souffre de douleur chronique, soit plus de 10 millions de Français, et 2 patients sur 3 estiment que leur douleur est insuffisamment contrôlée. Quarante-trois pour cent des consultations en médecine générale sont motivées par une douleur, dont presque un quart par une douleur chronique. Cette prévalence des douleurs, chroniques mais aussi aiguës, explique que plus de 66 % des Français bénéficient du remboursement d'un médicament antalgique dans l'année, sans compter l'automédication en pharmacie ou familiale, ce qui fait des antalgiques les médicaments les plus consommés par les Français. Effectivement, les 4 médicaments les plus vendus en pharmacie sont, en nombre de boîtes, le paracétamol, l'ibuprofène, et les associations codéine-paracétamol et tramadol-paracétamol.

Avec un arsenal thérapeutique limité et peu, voire pas de nouveaux concepts pharmacologiques depuis plusieurs années, les thérapeutiques non médicamenteuses sont développées pour accompagner les patients douloureux chroniques insuffisamment soulagés par les antalgiques disponibles. La recherche doit être amplifiée afin de découvrir des antalgiques efficaces et mieux tolérés et proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ainsi, plusieurs équipes de recherche dans le monde se sont orientées vers l'optimisation du bénéfice-risque des antalgiques opioïdes soit en identifiant de nouvelles cibles en aval des récepteurs opioïdes, soit en modulant les opioïdes endogènes ou en développant des agonistes biaisés ou des ligands de variants d'épissage des récepteurs opioïdiques.

Au vu de ce retard dans l'innovation pharmacologique des antalgiques, un nouveau paradigme pour l'évaluation et la gestion de la douleur est donc nécessaire. Il doit naître du constat de la connaissance partielle, dans les modalités actuelles de prise en charge du patient douloureux chronique, de son vécu douloureux quotidien, en vie réelle, et de ce fait de la relative inadéquation des traitements proposés. Or, on observe un déploiement quasi quotidien de nouvelles solutions en e-santé pour les maladies chroniques, un développement exponentiel des usages mobiles et de leurs applications à tous les âges, et un intérêt croissant des agences de santé et des organismes payeurs pour de telles solutions.



A. Eschaliér

Président
de l'institut Analgesia.



Ces outils offrent l'opportunité de développer des programmes de e-santé pour les patients atteints de douleur chronique. Les informations issues d'un patient "connecté" aideraient le praticien dans son choix thérapeutique et faciliteraient l'accompagnement du patient vers une trajectoire de soins plus personnalisée. Elles permettraient aussi aux différents professionnels de santé impliqués dans son parcours de soin d'optimiser leurs échanges. Enfin, au-delà de ses apports et d'un possible intérêt thérapeutique per se, la e-santé participerait à l'amélioration du bon usage des antalgiques et pourrait en favoriser une meilleure observance. Ce projet de parcours de soin connecté est promu et soutenu par l'institut Analgesia.

La sécurité d'emploi des antalgiques, parfois prescrits pendant des mois, voire des années, y compris à des populations vulnérables (sujets âgés, enfants, patients dépendants, etc.), doit faire l'objet d'une attention particulière. Les données d'addictovigilance présentées en mai 2017 à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé rapportent des cas de mésusage de tous les antalgiques opioïdes. Ces notifications concerneraient majoritairement des patients dans un contexte de douleur et, le plus souvent, une population féminine. Il existe néanmoins certaines spécificités. La codéine était de plus en plus utilisée à des fins récréatives par les adolescents ou les jeunes adultes, usage abusif conduisant même parfois à des overdoses. Cela est à l'origine de la levée de l'exonération à la réglementation des substances vénéneuses (arrêté du 12 juillet 2017) et, donc, de la fin de la délivrance de la codéine en automédication. Le fentanyl transmuqueux est à l'origine de la majorité des cas de pharmacodépendance avec cette substance, lorsqu'il est prescrit en dehors des douleurs cancéreuses (hors autorisation de mise sur le marché) et sans être associé à un traitement antalgique opioïde à libération prolongée. L'usage détourné des antalgiques par les usagers de drogues existe aussi, notamment avec le sulfate de morphine. Enfin, des signaux d'abus d'autres molécules utilisées à visée antalgique, comme la prégabaline ou la gabapentine ont été mis en évidence.

L'Observatoire français des médicaments antalgiques (OFMA) a été récemment créé pour optimiser cette pharmacovigilance et la promotion du bon usage des antalgiques, en complément des dispositifs actuels de vigilance. Il a notamment pour vocation de synthétiser et de mettre à disposition les différentes données de pharmacovigilance et d'addictovigilance sur ces médicaments, et de proposer des baromètres annuels de consommation des différents antalgiques dans des populations spécifiques. Cet observatoire a pour rôle d'informer les professionnels de santé et les usagers sur le bon usage des antalgiques et les risques associés à ces derniers. Il travaillera aussi en concertation avec les autorités sanitaires pour identifier des signaux émergents.

Nous vous souhaitons une très bonne lecture de ce dossier de *La Lettre du Pharmacologue* dédié aux médicaments antalgiques.

*N. Authier déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.
A. Eschalière déclare avoir des liens d'intérêts avec les laboratoires Grünenthal, Kyowa Kirin, Innopain, Menarini, PGT Healthcare, Unither.*

Pharmacoépidémiologie de l'usage des antalgiques opioïdes en France

Trends in opioid analgesic use in France

M. Barreau*, C. Chenaf*, J.L. Kabore*, C. Bertin*, J. Delorme*, M. Riquelme-Arbre*,
A. Eschalier*, **, D. Ardid**, N. Delage*, **, N. Authier*, **



M. Barreau

L'usage et l'abus des opioïdes, notamment antalgiques, ainsi que la mortalité qui leur est liée, ont fortement augmenté lors des dernières décennies dans certains pays développés (1-6). L'usage des antalgiques opioïdes a plus que doublé dans le monde entre 2001 et 2013, et plus spécifiquement en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest et centrale et en Océanie (7). Les ventes d'antalgiques opioïdes ont quadruplé entre 1999 et 2012 aux États-Unis (8). Au Canada, les délivrances d'opioïdes forts ont augmenté de 43 % entre 2005 et 2011 (9). En Australie, elles ont quadruplé de 1990 à 2014 (10). Au Royaume-Uni, le nombre de patients consommant des opioïdes forts a augmenté de 466 % entre 2000 et 2010 (11). En Allemagne, on observe une augmentation de 37 % des patients ayant bénéficié de la prescription d'un opioïde sur la même période (12).

Cela résulte notamment des campagnes d'élargissement de l'accès aux antalgiques et de l'élargissement aux douleurs non cancéreuses de leurs autorisations de prescription et de remboursement (3, 6, 13).

Très peu de données relatives à l'exposition à ces médicaments sont disponibles en France. Une seule étude rapporte une augmentation de l'usage, de 13 % entre 2004 et 2008 (14). L'Observatoire français des médicaments antalgiques (OFMA) a donc étudié l'évolution de l'exposition des Français à ces médicaments de 2004 à 2015 ainsi que des overdoses et des décès associés.

Méthodes

Une étude rétrospective récente en analyse transversale répétée des données de remboursement de la Sécurité sociale française a été menée sur la période

allant du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2015. Les données étaient collectées à partir de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), qui fournit des informations administratives, médicales et pharmaceutiques. Le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) permettait d'évaluer les hospitalisations associées aux opioïdes entre 2000 et 2015. Ces dernières étaient signalées par les codes ICD-10 suivants : T400, T401, T402, T403, T404 et T406. Les décès liés à des overdoses étaient collectés à partir des données exhaustives agrégées du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC) entre 2000 et 2014, en utilisant les codes X42 (involontaire) et F11 (troubles liés à l'usage d'opioïdes) [autorisations IDS n° 176 et CNIL n° 1946535].

Retrait du dextropropoxyphène du marché : moins de Français traités par antalgiques opioïdes

En 2015, 17,1 % des Français (contre 19,2 % en 2004) ont bénéficié d'un remboursement d'un antalgique opioïde, ce qui permet d'estimer à 9 966 944 le nombre de patients ayant reçu un antalgique opioïde sur prescription (hors délivrance en automédication des spécialités à base de codéine). Les principales caractéristiques de cette population étaient un âge moyen de 51,5 ± 19,3 ans, une majorité de femmes (57,5 %) et une prévalence du diagnostic de cancer de 8,2 %. Cette diminution du nombre de sujets exposés aux antalgiques opioïdes (- 11 %) semble être attribuable à la diminution du nombre de patients bénéficiant d'un traitement par un antalgique opioïde faible (- 12 %, soit, en 2015, environ 9 880 000 personnes) à la suite du retrait

* Observatoire français des médicaments antalgiques (OFMA), Inserm 1107, faculté de médecine, université Clermont Auvergne, centre Pharmacovigilance et addictovigilance, centre d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD), CHU de Clermont-Ferrand.

** Institut Analgesia, faculté de médecine, Clermont-Ferrand.

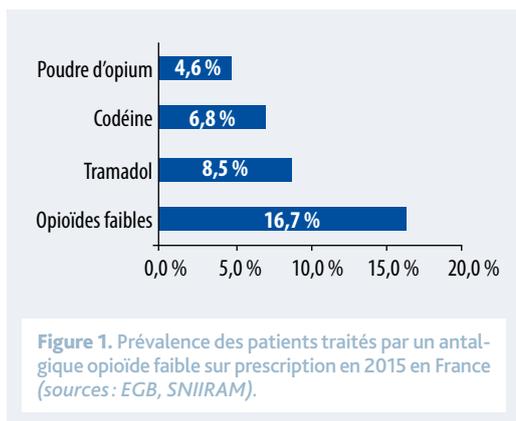
Résumé

De nombreuses études nord-américaines rapportent une crise des opioïdes antalgiques. Une analyse rétrospective transversale répétée des données des bases de données de l'Assurance maladie (Échantillon généraliste de bénéficiaires [EGB], Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie [SNIIRAM]), du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) [hospitalisation] et de la base CépiDC (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès) a permis de décrire les tendances concernant l'usage, les overdoses et la mortalité liés aux antalgiques opioïdes.

Entre 2004 et 2015, la prévalence de l'usage des antalgiques opioïdes a diminué de 11 % en France, en grande partie à cause du retrait de l'AMM du dextropropoxyphène en 2011. L'usage des antalgiques opioïdes faibles a diminué de 12 %, alors que celui des antalgiques opioïdes forts a augmenté de 74 %. Les hospitalisations pour overdose d'opioïdes ont augmenté de 128 % de 2000 à 2015, et les décès liés à une overdose d'opioïdes prescrits ont significativement augmenté, de 161 %, entre 2000 et 2014.

Mots-clés

Douleur
Antalgiques opioïdes
Mésusage
Mortalité
Overdose

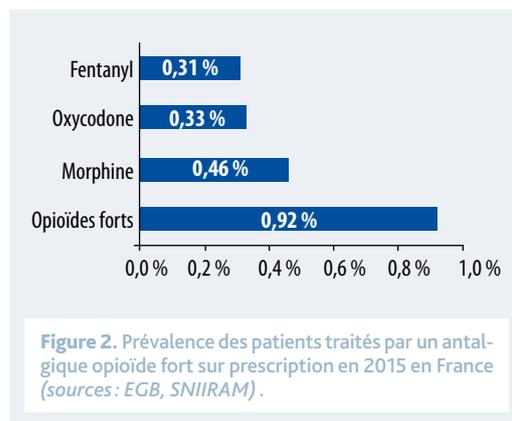


du marché du dextropropoxyphène, en 2011. En effet, celui-ci était le premier antalgique opioïde faible prescrit, représentant 76,4 % des cas de patients traités par un antalgique opioïde faible en 2004, soit environ 14 % des Français par an jusqu'en 2008. Cette diminution n'a pas été totalement compensée sur cette période par l'augmentation des prescriptions des autres antalgiques faibles : + 113 % pour le tramadol, + 127 % pour la codéine (hors automédication) et + 171 % pour la poudre d'opium (figure 1).

Plus de Français traités par un antalgique opioïde fort

Concernant les antalgiques opioïdes forts, en 2015, 0,92 % des Français, soit environ 500 000 personnes, en ont bénéficié, ce qui représente une évolution significative par rapport à 2004 de + 74 % et une proportion doublée au sein de la population des patients bénéficiant d'au moins 1 remboursement d'un antalgique opioïde.

Sur cette période, la proportion des Français exposés aux médicaments antalgiques opioïdes forts a augmenté de 15 %, pour la morphine ; de 63 %, pour le fentanyl, et de 1 550 % pour l'oxycodone. La proportion de patients traités par oxycodone au sein des opioïdes forts est passée de 3,2 à 34,7 %, ce qui semble expliquer en grande partie la hausse de la proportion des patients traités par un antalgique opioïde fort (figure 2).



Augmentation des prescriptions d'antalgiques opioïdes forts dans la douleur non cancéreuse

En 2015, 90 % des patients traités par un antalgique opioïde sur prescription n'avaient pas de cancer diagnostiqué. Dans la population générale, on estime à 13,7 % le pourcentage des patients traités pour une douleur aiguë non cancéreuse et à 1,9 % celui des patients traités pour une douleur chronique non cancéreuse. Dans la population des patients présentant une douleur chronique non cancéreuse, la prescription d'opioïdes forts a progressé de 71 % depuis 2004, avec une augmentation significative de la proportion des patients traités par oxycodone (+ 1 087 %) et une diminution de la proportion de ceux traités par morphine (- 27 %).

Une augmentation de 128 % des hospitalisations pour overdose d'opioïdes en France

Entre 2000 et 2015, les hospitalisations associées à la prescription d'opioïdes ont augmenté de 128 %, progressant ainsi de 15 à 34 pour 1 million d'habitants, ce qui contraste avec les hospitalisations liées à la méthadone (de 1,0 à 4,6 pour 1 million) ou à l'héroïne (de 1,6 à 1,8 pour 1 million), qui étaient

Summary

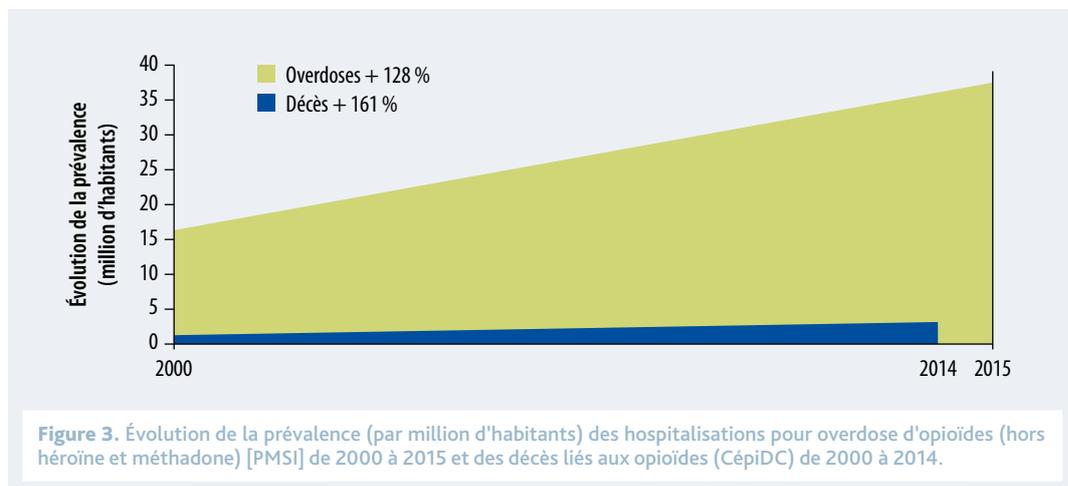
US national data demonstrate an opioid misuse and overdose epidemic. Using a retrospective analysis of serial cross-sectional data from a nationally representative sample of the French Claims database, the exhaustive nationwide hospital discharge database and the national mortality registry, we describe trends in opioid analgesic use, shopping behavior, hospitalizations, and deaths. In 2004-2015, the annual prevalence of opioid analgesic use decreased from 19.2 to 17.0%. Use of weak opioid analgesics decreased by 12%, while strong opioid use rose by 74%. Opioid overdose-related hospitalizations increased by 128% (2000-2015), and opioid overdose-related deaths increased by 161% (2000-2014).

Keywords

Pain
Analgesic opioid
Misuse
Mortality
Overdose

Références bibliographiques

1. Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med* 2015;372(3):241-8.
2. Joranson DE, Ryan KM, Gilson AM, Dahl JL. Trends in medical use and abuse of opioid analgesics. *JAMA* 2000;283(13):1710-4.
3. Manchikanti L, Helm S, Fellows B et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician* 2012;15(Suppl. 3):ES9-38.
4. Atluri S, Sudarshan G, Manchikanti L. Assessment of the trends in medical use and misuse of opioid analgesics from 2004 to 2011. *Pain Physician* 2014;17(2):E119-28.
5. Manchikanti L, Fellows B, Ailani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. *Pain Physician* 2010;13(5):401-35.
6. Kuehn BM. Opioid prescriptions soar: increase in legitimate use as well as abuse. *JAMA* 2007;297(3):249-51.
7. Berterame S, Erthal J, Thomas J et al. Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study. *Lancet* 2016;387(10028):1644-56.
8. Frenk SM, Porter KS, Paulozzi LJ. Prescription opioid analgesic use among adults: United States, 1999-2012. *NCHS Data Brief* 2015;(189):1-8.
9. Fischer B, Jones W, Rehm J. Trends and changes in prescription opioid analgesic dispensing in Canada 2005-2012: an update with a focus on recent interventions. *BMC Health Serv Res* 2014;14:90.
10. Karanges EA, Blanch B, Buckley NA, Pearson SA. Twenty-five years of prescription opioid use in Australia: a whole-of-population analysis using pharmaceutical claims. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(1):255-67.
11. Zin CS, Chen LC, Knaggs RD. Changes in trends and pattern of strong opioid prescribing in primary care. *Eur J Pain* 2014;18(9):1343-51.
12. Schubert I, Ihle P, Sabatowski R. Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010: a study based on insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(4):45-51.
13. Franklin GM; American Academy of Neurology. Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. 2014;83(14):1277-84.
14. Pauly V, Pradel V, Frauger E, Micallef J, Thirion X. Evolution of opioids reimbursement since 2004 from the National Database of the General Health Insurance System. *Therapie* 2011;66(4):369-72.
15. Compton WM, Jones CM, Baldwin GT. Relationship between nonmedical prescription-opioid use and heroin use. *N Engl J Med* 2016;374(2):154-63.



donc plus faibles à la même période. Le nombre de décès pour surdosage involontaire impliquant des opioïdes a presque été multiplié par 3 entre 2000 et 2014, passant de 1,3 à 3,4 pour 1 million d'habitants (+ 161 %), et représentait 8,5 % des décès involontaires en 2000, contre 15,0 % en 2014. Aux États-Unis, les hospitalisations pour overdose ou mésusage d'un médicament opioïde ont augmenté de 153 % sur la période 2004-2015, et, entre 2000 et 2014, les décès associés aux médicaments opioïdes ont presque quadruplé, passant de 15 à 59 décès pour 1 million d'habitants (figure 3) [15].

Anticiper un risque évitable

Cette étude est la première en France à révéler les tendances en matière de délivrance d'antalgiques opioïdes sur une longue période. Elle révèle ainsi une exposition croissante aux antalgiques opioïdes forts et une progression du "signal opioïde" (+ 128 % d'overdoses et + 161 % de décès) rappelant celle mise en évidence aux États-Unis, bien que son ampleur soit nettement plus limitée. Cette étude montre donc la nécessité de renforcer la pharmacovigilance des antalgiques opioïdes en France et d'identifier les populations à risque de mésusage, d'abus et d'overdose. La France se trouve, au regard du risque opioïde, dans une situation où elle peut agir pour prévenir le risque lié aux opioïdes. Pour cela, plusieurs types d'actions sont possibles et complémentaires, en veillant toujours à ne pas régresser sur le plan de la prise en charge de la douleur ni à générer des comportements d'opioïdophobie chez les professionnels de la santé ou les usagers. Parmi ces actions, on peut proposer :

- d'améliorer l'information des usagers sur les risques et de proposer, en collaboration avec les associations de patients, notamment via les autorités sanitaires concernées (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM], Haute Autorité de santé [HAS], Caisse nationale de l'Assurance maladie [CNAM]), des supports d'éducation au bon usage des médicaments antalgiques opioïdes ;
- de maintenir une formation indépendante et actualisée des étudiants et des professionnels de la santé tout au long de leur activité sur la prise en charge de la douleur et le bon usage des antalgiques ;
- de proposer une information spécifique, en collaboration avec les pharmaciens, visant à responsabiliser l'automédication ;
- de former les professionnels de la santé au dépistage des facteurs de risque de mésusage ;
- de favoriser l'interdisciplinarité dans les prises en charge complexes associant douleur chronique et pathologie mentale, voire conduites addictives ;
- d'élargir rapidement la prescription de naloxone aux patients douloureux traités par un antalgique opioïde, afin de réduire la mortalité due aux overdoses ;
- de favoriser la recherche pour développer de nouveaux antalgiques non opioïdes ;
- de privilégier la mise sur le marché de formes pharmaceutiques d'antalgiques opioïdes à faible potentiel de détournement ;
- d'évaluer et d'optimiser les stratégies de sevrage des antalgiques opioïdes à la suite de traitements prolongés.

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).

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

Antalgiques et grossesse : attention aux anti-inflammatoires non stéroïdiens

Analgesic drugs use and pregnancy: NSAID warning

A. Andorra*, A. Cabailot**, J. Delorme*, M. Zenut***, N. Authier*

Intérêt des prescriptions d'antalgiques pendant la grossesse

Il semblerait que la consommation d'antalgiques au cours de la grossesse soit courante (1-3). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) se positionnent au troisième rang des médicaments les plus consommés chez la femme enceinte, après les antibiotiques et les antiémétiques (2). Des travaux menés sur des cohortes de patientes françaises rapportent que les antalgiques sont la classe thérapeutique la plus consommée au cours de la grossesse (1, 3). En effet, les adaptations physiologiques du corps de la femme enceinte entraînent des modifications de l'appareil locomoteur. L'hyperlaxité de certaines articulations, associée au relâchement ligamentaire, conséquence de l'imprégnation hormonale, peut induire des douleurs au niveau de la symphyse pubienne, une sciatgie, des douleurs lombosacrées (hyperlordose) ou encore des crampes des membres inférieurs. À ces douleurs d'ordre plutôt mécanique s'ajoutent des douleurs abdominales dues à la compression du ligament rond (4). En outre, on peut également constater une augmentation ou une diminution de la fréquence des céphalées en raison de phénomènes de vasodilatation induits par les hormones (4). Enfin, il n'est pas exclu que ces antalgiques soient prescrits et délivrés au cours du troisième trimestre en prévision d'une utilisation en post-partum.

Caractérisation des patientes étudiées

L'âge moyen des patientes était de $30,2 \pm 6,3$ ans. Près de 41 % étaient affiliées à la Couverture maladie universelle complémentaire (CMUC) ; 68,7 % étaient multipares ; 90,6 % ont accouché à terme et 9,4 % ont

donné naissance à des enfants prématurés. La naissance a eu lieu par voie basse chez 75,9 % des patientes, et par césarienne chez 24,1 %. Les antalgiques étaient prescrits, le plus fréquemment, par des généralistes (84,7 %) ; puis par des neurologues ou des rhumatologues (6,4 %) et des gynécologues (3,9 %) ; dans 5,0 % des cas, le prescripteur n'était pas identifié, et pourrait être un chirurgien-dentiste ou une sage-femme.

Sur 3 ans, au moins 25 000 femmes enceintes exposées à un AINS en fin de grossesse

Cette étude rétrospective a mis en évidence que, sur 22 002 femmes ayant accouché entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2013, les antalgiques (hors antidépresseurs et antiépileptiques) les plus prescrits et délivrés avant, pendant ou après la grossesse ont été, par ordre de fréquence décroissante : le paracétamol, les AINS, les opioïdes faibles (codéine, opium en association, tramadol seul ou en association), les triptans, le néfopam et les opioïdes forts (morphine, oxycodone, fentanyl). Les patientes ont été, jusqu'à 3 mois avant la grossesse, 32,9 % à obtenir la délivrance d'antalgiques. Ce chiffre augmente au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse pour atteindre, respectivement, 35,7 et 36,3 %, et il n'est plus que de 27,9 % au cours du troisième trimestre de la grossesse. L'augmentation au cours des 2 premiers trimestres est entièrement due au paracétamol, alors que l'utilisation de tous les autres antalgiques diminue ou, pour les opioïdes forts, reste stable. Pendant le trimestre suivant l'accouchement, environ le double des patientes (64,5 %) ont obtenu une délivrance d'antalgique. Cette augmentation concerne toutes les molécules (figure 1, p. 114).

Si la préférence de prescription du paracétamol tout au long de la grossesse et la réduction de tous les autres



A. Andorra

* Observatoire français des médicaments antalgiques (OFMA), centre régional de pharmacovigilance (CRPV), Inserm 1107, service de pharmacologie médicale, université Clermont-Auvergne, CHU de Clermont-Ferrand.

** Département de médecine générale, faculté de médecine, université Clermont-Auvergne.

*** Université Clermont-Auvergne, CNRS-UMR 6602, institut Pascal, Axe TGI (groupe PEPRADE).

Mots-clés

Antalgique
Paracétamol
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
Grossesse
Contre-indication

Résumé

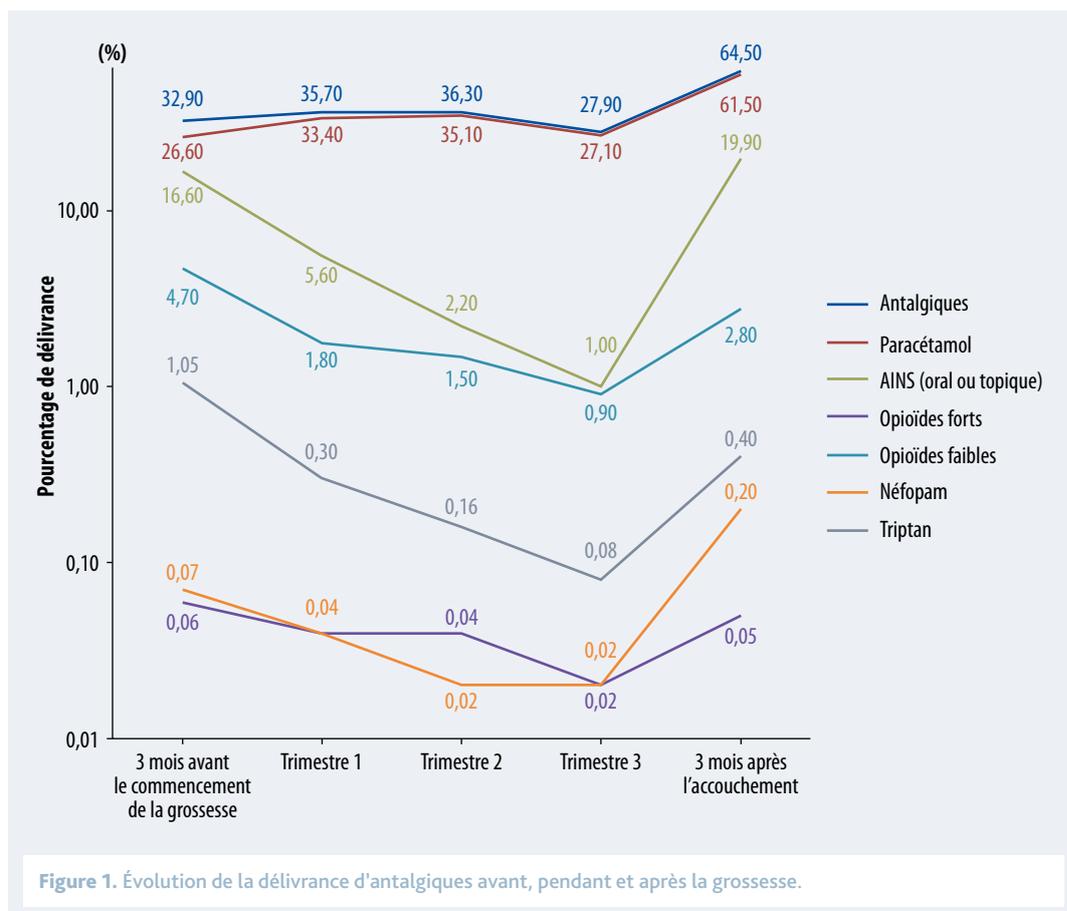
Partant du constat que la consommation de médicaments pendant la grossesse a plus que doublé au cours des 30 dernières années, notre étude s'attache à décrire la prescription des médicaments antalgiques chez la femme enceinte. Menée à partir des données de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires, elle a inclus 22 002 femmes ayant accouché entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2013. L'ensemble des antalgiques délivrés sur la période allant de 3 mois avant le commencement de la grossesse jusqu'à 3 mois après l'accouchement a été recueilli. En dépit d'une contre-indication formelle à partir de la vingt-quatrième semaine d'aménorrhée, 1,3 % des patientes se voient toujours prescrire des AINS oraux ou topiques au cours du troisième trimestre de grossesse, avec parfois plus d'une délivrance.

Summary

Based on the observation that medication use during pregnancy has more than doubled over the past 30 years, our study describes the prescription of analgesic drugs in pregnant women. This study, based on data from the General Beneficiary Sample, included 22,002 women who gave birth between 1st January 2011 and 31st December 2013. All analgesics delivered over the period from 3 months before the pregnancy's beginning up to 3 months after delivery were collected. Despite a formal contraindication from the 24th LMP, 1.3% of pregnant women are still being prescribed NSAIDs, oral or topical, during their 3rd trimester of pregnancy, sometimes more than once.

Keywords

Analgesic
Paracetamol
Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)
Pregnancy
Contraindication



traitements n'est pas une surprise, il est étonnant de constater que la prescription d'AINS persiste au cours du troisième trimestre de la grossesse. Deux cent soixante-dix-huit patientes ont obtenu, sur ordonnance, des AINS lors des 4 derniers mois de grossesse, soit une estimation de plus de 25 000 patientes sur cette période d'étude, sans tenir compte des pratiques d'automédication.

Des prescriptions d'AINS contre-indiquées mais parfois répétées

Le problème n'est pas tant d'en connaître l'indication, difficile à évaluer à partir des données concernant le remboursement, mais plutôt de s'interroger sur

le bien-fondé de cette prescription alors qu'elle est formellement contre-indiquée à partir de la vingt-quatrième semaine d'aménorrhée (SA) [5 mois de grossesse révolus]. En effet, notre analyse fait ressortir que 278 patientes (près de 1,3 %) ont eu au moins 1 prescription d'AINS (forme orale ou forme topique) à partir de la vingt-quatrième SA. Il apparaît aussi dans cette étude que, parmi les patientes, 73 ont obtenu une prescription comportant un AINS au sixième mois, alors qu'elles étaient 95, 73 et 77 respectivement au cours des septième, huitième et neuvième mois de grossesse. Deux cent cinquante-six prescripteurs différents ont été identifiés, qui étaient à l'origine de 333 prescriptions d'AINS entre le début du sixième et le neuvième mois de grossesse, soit une moyenne de $1,2 \pm 0,5$ prescription par médecin. Ces 333 prescriptions concernaient 16 spécialités différentes, dont 35 % de diclofénac,

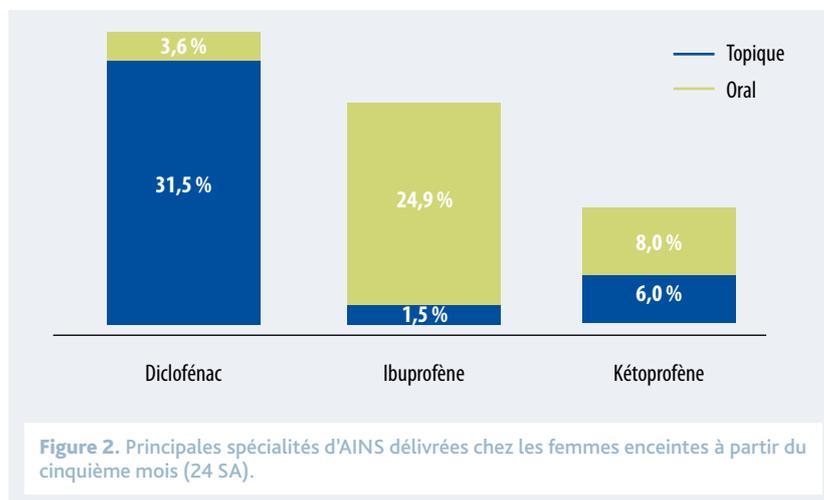
26 % d'ibuprofène et 14 % de kétoprofène. Enfin, parmi ces 278 patientes potentiellement exposées, 88,4 % ont obtenu au moins 1 délivrance ; 9,2 % en ont obtenu 2 ; 2,2 % en ont obtenu 3, et, enfin, 0,4 % en ont obtenu 4 (figure 2).

Pourquoi les AINS sont-ils contre-indiqués en fin de grossesse ?

Au-delà de la vingt-quatrième SA, l'utilisation des AINS (sauf l'acide acétylsalicylique à dose antiagrégant plaquettaire) est formellement contre-indiquée, quelles que soient la durée et la voie d'administration (5). Ce mésusage peut induire :

- une constriction du canal artériel pouvant provoquer le décès du fœtus in utero, même en prise unique et à posologie usuelle. Ce risque est d'autant plus important que la prise est plus proche du terme ;
- une insuffisance cardiaque droite fœtale avec hypertension artérielle pulmonaire liée à la constriction partielle du canal artériel, dont l'évolution peut être mortelle chez le nouveau-né ;
- une toxicité rénale, parfois irréversible, se traduisant par une diminution du volume de liquide amniotique chez le fœtus (oligoamnios, voire anamnios) et une insuffisance rénale chez le nouveau-né (2).

Ces atteintes sont consécutives à une inhibition de la synthèse des prostaglandines fœtales due aux AINS pris par la mère. Tous les AINS (y compris l'acide acétylsalicylique) sont des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines. Un cas est décrit par le centre de pharmacovigilance de Lille, d'une



patiente enceinte de 8 mois qui s'était présentée aux urgences après avoir pris par erreur un comprimé d'ibuprofène 400 mg. Une tachycardie fœtale et une fermeture prématurée du canal artériel ont imposé une césarienne en urgence (6).

Pour conclure, cette étude rapporte que des femmes enceintes se voient toujours prescrire des AINS au-delà de la 24 SA, malgré une contre-indication absolue et des rappels ponctuels de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (qui a publié des lettres aux professionnels de la santé en 2003 et 2009, ainsi qu'un document questions/réponses, en 2017). Ces risques pour le fœtus et l'enfant à naître sont connus et évitables. Il est donc nécessaire de sensibiliser régulièrement les prescripteurs à cette contre-indication, de même que les pharmaciens et les patientes, en promouvant une automédication responsable et à moindre risque.

Les coauteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Guérin A, Rieutord A, Cuhe L, Lupattelli A, Nordeng H. Médicaments et grossesse : une enquête menée auprès de 374 femmes en France. *Thérapie* 2016;71(6):613-23.

2. Bérard A, Sheehy O. La cohorte des grossesses du Québec : prévalences et conséquences de l'utilisation des médicaments durant la grossesse. *Thérapie* 2014;69(1):71-81.

3. Parent G, Mottet N, Mairo P et al. Médicaments prescrits et dispensés au cours du troisième trimestre de grossesse : quelles pratiques et quels risques ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016;45(7):754-9.

4. Muñoz MC. Complications de la grossesse. In: *Médecine interne de Netter (2^e édition)*. Paris : Elsevier Masson, 2011:884-90.

5. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rappel : jamais d'AINS à partir du début du 6^e mois de grossesse - Point d'information. [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-Jamais-d-AINS-a-partir-du-debut-du-6eme-mois-de-grossesse-Point-d-Information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-Jamais-d-AINS-a-partir-du-debut-du-6eme-mois-de-grossesse-Point-d-Information/(language)/fre-FR)

6. CHU Lille. Brèves en pharmacovigilance 2017;(56).

Usage des antalgiques opioïdes dans la population pédiatrique : où en sommes-nous en 2017 ?

Use of opioid analgesics in pediatric population: where are we in 2017?

S. Choufi*, S. Mounier*, C. Chenaf**, N. Authier**, ***, E. Merlin*



S. Choufi



S. Mounier

Retrait de l'autorisation de mise sur le marché de la codéine chez les moins de 12 ans

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la codéine, délivrée en 1996, répondait à la demande des professionnels de la santé de disposer d'un morphinique faible dans le traitement des douleurs de l'enfant de plus de 1 an ne répondant pas aux antalgiques de palier 1. Peu de données relatives à la sécurité d'utilisation de la codéine dans la population pédiatrique étaient alors disponibles. Des études réalisées chez l'adulte et dans d'autres pays en ont malgré tout permis l'usage chez l'enfant.

Cette utilisation a été progressivement remise en question en raison d'effets indésirables graves principalement liés au métabolisme de la codéine, dont le principal métabolite actif est la morphine. Celle-ci est produite par l'activité d'une enzyme du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Le polymorphisme fonctionnel du CYP2D6 est à l'origine d'une grande variabilité interindividuelle, comportant un risque de surdosage chez les patients "métaboliseurs rapides" (1).

Une étude publiée en 2009 dans le *New England Journal of Medicine* a rapporté le décès d'un enfant d'une cause respiratoire à la suite de l'administration de codéine à des doses recommandées, après une adénoïdectomie indiquée pour un syndrome d'apnées du sommeil (2). Un article de 2013 recense 10 décès et 3 dépressions respiratoires graves survenues entre 1969 et 2012 (3).

Une restriction de l'usage de la codéine a donc été préconisée dès avril 2013 pour les enfants de moins de 12 ans ou après une amygdalectomie (ou une adénoïdectomie). Malgré ces recommandations,

en 2015, selon les données du Système national interrégimes d'Assurance maladie (SNIIRAM) de la CNAM-TS (Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés), plus de 15 000 ordonnances ont encore été délivrées à des enfants de moins de 12 ans (contre 30 000 en 2012).

Par ailleurs, de multiples accidents ont de plus été signalés à la suite d'un mésusage de la codéine à des fins récréatives. Depuis janvier 2017, 5 cas d'intoxication ont été rapportés, dont 2 décès d'adolescents. Après plusieurs mises en garde de l'ANSM, les spécialités contenant de la codéine, disponibles en automédication, sont soumises à une prescription médicale obligatoire depuis le 12 juillet 2017.

Quels sont les antalgiques opioïdes actuellement disponibles chez l'enfant ?

À la suite du retrait de la codéine et pour répondre aux interrogations des professionnels de la santé, la HAS a publié en 2016 un rapport répertoriant les différentes stratégies antalgiques disponibles en fonction des pathologies (tableau).

Tramadol : les yeux fermés ?

Parmi les antalgiques opiacés actuellement disponibles chez l'enfant, le tramadol, qui est un antalgique opioïde "faible", peut être prescrit dès l'âge de 3 ans, ainsi qu'en association avec le paracétamol. Sa formulation en gouttes permet une administration adaptée avec une modulation des quantités administrées.

* Service de pédiatrie, hôpital d'Estaing, Clermont-Ferrand.

** Service de pharmacologie médicale, CHU de Clermont-Ferrand; Observatoire français des médicaments antalgiques (OFMA), université Clermont Auvergne, Inserm 1107, centres Addictovigilance et pharmacovigilance, centre Évaluation et traitement de la douleur, Clermont-Ferrand.

*** Institut Analgesia, faculté de médecine, Clermont-Ferrand.

Résumé

La consommation d'antalgiques opioïdes dans la population pédiatrique augmente : le nombre d'ordonnances d'antalgiques opioïdes délivrées chez les moins de 18 ans était d'environ 460 000 en 2015, contre environ 390 000 en 2012. Depuis le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de la codéine chez les moins de 12 ans, les prescriptions de tramadol ont presque triplé. Son métabolisme, en partie identique à celui de la codéine, expose aux mêmes dangers. De plus, l'utilisation des antalgiques opioïdes forts, dont la morphine fait partie, rencontre une certaine appréhension. Comment les antalgiques opioïdes sont-ils utilisés dans la population pédiatrique ? L'utilisation du tramadol est-elle sûre ? Quelle est la place de la morphine et des autres antalgiques opioïdes forts dans la pratique courante ?

Mots-clés

Antalgique
Codéine
Tramadol
Enfant

Tableau. Antalgiques opioïdes disponibles dans la population pédiatrique.

	DCI	Spécialité	AMM	Galénique	Voie d'administration
Palier 2	Codéine + paracétamol 0,5 à 1 mg/kg/6-8 h	Codoliprane®	15 ans	Comprimé	Per os et intraveineuse
		Dafalgan codéine®	12 ans		
		Contramal®	3 ans	Solution buvable	
		Topalgic®			
	Tramadol 1 à 2 mg/kg/6 h dose maximale 400 mg/j	Contramal® LP	12 ans	Comprimé LP	
		Topalgic® LP			
		Zamudol®		Comprimé	
		Contramal®			
	Tramadol + paracétamol	Ixprim®	12 ans	Comprimé	
		Zaldiar®			
Nalbuphine 0,2 mg/kg/4 h	Nubain®	18 mois	Ampoule	Intraveineuse et rectale	
Palier 3	Morphine Relation dose- efficacité-tolérance variable d'un patient à l'autre	Oramorph®	6 mois	Solution buvale, dosettes	
		Actiskenan®		Gélule	
		Skenan®		Gélule LP	
		Sevredol®		Comprimé	
		Morphine	Dès la naissance	Ampoule	Intraveineuse
	Hydromorphone	Sophidone®	7 ans	Gélule	Per os
	Buprénorphine	Subutex®	15 ans	Sublinguale	
	Fentanyl	Durogesic®	2 ans	Patch transdermique	Transdermique

LP : libération prolongée

Depuis le retrait de la codéine, le tramadol est devenu le seul antalgique de palier 2 oral disponible avant l'âge de 12 ans en ambulatoire. Sa délivrance a presque triplé chez les moins de 12 ans entre 2012 et 2015 (représentant 84 % des prescriptions d'antalgiques opioïdes faibles chez l'enfant en 2015) selon les données du SNIIRAM. Son mécanisme d'action repose, d'une part, sur son activité morphinique agoniste des récepteurs μ , et, d'autre part, sur son pouvoir inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Le métabolisme du tramadol en O-desméthyltramadol, qui présente une affinité environ 200 fois supérieure à celle du tramadol pour les récepteurs opioïdes μ , passe en partie par la voie du CYP2D6, entraînant, tout comme la codéine,

une susceptibilité individuelle et exposant donc à un risque de surdosage. Les principaux risques en cas de surdosage du tramadol sont la dépression respiratoire, le collapsus cardiovasculaire, la sédation, voire le coma, le syndrome sérotoninergique et le blocage thoracique (4).

Les résultats de 2015 de l'enquête nationale "Décès toxiques par antalgiques" placent le tramadol en tête des molécules incriminées dans les décès dus aux antalgiques (5). Un rapport de l'ANSM publié en 2016 fait état de 4 décès dans la population pédiatrique en raison d'un surdosage en tramadol (6). De plus, la revue *Pediatrics* a publié en mars 2015 un cas de dépression respiratoire après la prise de tramadol à posologie usuelle chez un enfant de 5 ans, métaboliseur

Summary

The usage of analgic opioids in the pediatric population is on the rise: 460,000 prescriptions for these were delivered in 2015, against 390,000 in 2012 in the under 18 population. Since the withdrawal of codeine on the market for the under 12 year old category, the prescriptions of tramadol have almost tripled. Its metabolism, partially similar to the codeine's, implies the same risks. Moreover, we observe a reluctance in the usage of strong opioid analgesics, like morphine. How are the opioid analgesics used in the pediatric population? Is the usage of tramadol safe? In what way and under which circumstances do morphine and other strong analgesics find their place in everyday usage?

Keywords

Analgic drug
Codeine
Tramadol
Pediatric population

ultrarapide (7). En avril 2017, la Food and Drug Administration (FDA) a renforcé les recommandations concernant l'administration de tramadol et contre-indiqué son utilisation chez les enfants âgés de moins de 12 ans et, en cas d'amygdalectomie ou d'adénoïdectomie, de moins de 18 ans. La FDA a également mis en garde contre l'utilisation non maîtrisée de tramadol chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans obèses ou présentant un syndrome d'apnées du sommeil ou une pathologie pulmonaire grave (8). La prescription du tramadol n'est donc pas sans risque et doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Il convient d'utiliser les posologies les plus faibles possibles, sans dépasser les doses maximales recommandées (figure).

La morphine, trop peu utilisée ?

L'utilisation des antalgiques opioïdes "forts" est proposée en cas d'échec des autres antalgiques ou en première intention en cas de douleur d'emblée sévère, avec une AMM dès les premiers jours de vie. La morphine est disponible sous forme orale, transdermique, intraveineuse et intrarectale. Certains conditionnements (unidose, flacon) disponibles à différentes concentrations (de 10 mg/5 ml à 20 mg/1 ml) peuvent prêter à confusion et entraîner des erreurs de prescription. En 2015, la délivrance des antalgiques opioïdes forts chez les moins de 18 ans représentait seulement 1 % des prescriptions d'antalgiques opioïdes en France.

	2015	2012
Antalgiques opioïdes	458 317	388 227
Opioïdes faibles	404 561	322 227
Codéine + paracétamol	201 567	224 086
Tramadol	160 388	59 059
Autres opioïdes faibles	42 909	39 082
Opioïdes forts	4 627	2 674
Morphine	3 631	2 079
Autres opioïdes forts	996	595

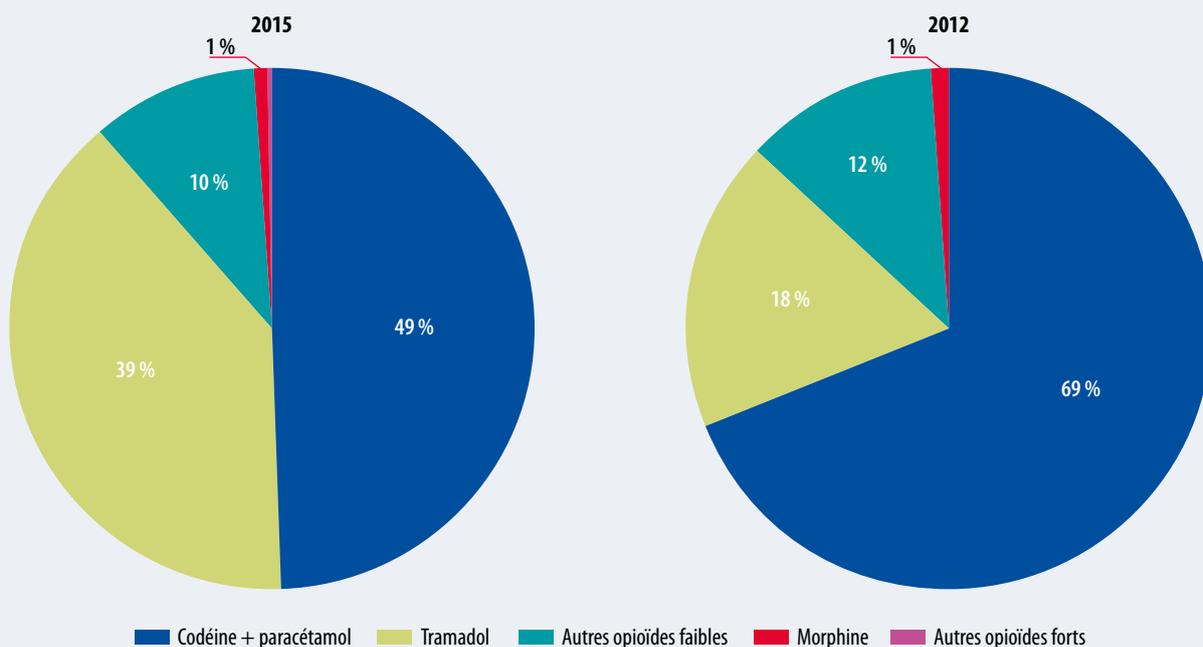


Figure. Nombre de patients ayant reçu un antalgique opioïde dans la population pédiatrique (0-18 ans) en France en 2015 et en 2012.

L'utilisation hospitalière de la morphine s'inscrit couramment dans le cadre d'un protocole comprenant une surveillance cardiorespiratoire stricte. En ambulatoire, la première prise de morphine doit être effectuée sous la surveillance d'un soignant pendant 1 heure.

L'utilisation de la morphine demeure le plus souvent le dernier recours en cas d'échec des autres antalgiques. La HAS recommande néanmoins l'utilisation de la morphine non seulement en cas d'échec d'antalgiques moins puissants mais aussi en remplacement de la codéine, y compris pour des douleurs modérées. Elle préconise en revanche la formulation de formes galéniques adaptées à l'enfant, exposant celui-ci à des quantités moins importantes de morphine. En 2012, l'Organisation mondiale de la santé a recommandé l'utilisation des seuls paliers 1 et 3 dans la prise en charge des enfants atteints de maladies chroniques.

L'injection de morphine par voie intraveineuse demeure la plus couramment utilisée en milieu hospitalier. D'autres voies d'administration, non invasives, sont depuis plusieurs années en cours d'étude dans la population pédiatrique. L'efficacité du fentanyl par voie intranasale dans la douleur aiguë sévère a, par exemple, fait l'objet d'études. Les conclusions amenaient à le considérer comme un antalgique efficace dans ce cas, avec un bon rapport bénéfice/risque (9).

D'autres opioïdes forts, tels que l'oxycodone (pas d'AMM en pédiatrie), l'hydromorphone (AMM à

partir de 7 ans) ou la buprénorphine (AMM à partir de 6 ans), restent peu utilisés en pédiatrie.

Place de la nalbuphine

En milieu hospitalier, la nalbuphine est un antalgique très utilisé par les pédiatres. Grâce à son action agoniste-antagoniste sur les récepteurs opioïdes, elle a un effet plafond avec un faible risque de dépression respiratoire. Elle a une AMM pour les nourrissons à partir de 18 mois, mais elle est souvent utilisée dès la naissance. Deux modes d'administration sont utilisés en pédiatrie, soit intraveineux, soit rectal. La pharmacocinétique de la voie rectale étant irrégulière, cette dernière est réservée aux situations urgentes avec difficulté de voie d'abord. Elle est classée entre les paliers 2 et 3.

Conclusion

Les connaissances sur les antalgiques opioïdes évoluent mais restent malgré tout confrontées à certaines limites. Le manque de recul et de données concernant la sécurité d'emploi du tramadol chez l'enfant, la variabilité métabolique similaire à celle de la codéine et la survenue de surdosages sévères incitent à la plus grande prudence avec le tramadol. L'utilisation raisonnée de la morphine orale pourrait être une solution à l'absence d'antalgique opioïde faible oral autorisé chez les enfants de moins de 3 ans. ■

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

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de santé. *Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine*. Février 2016, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2010340/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l-enfant-alternatives-a-la-codeine.

2. Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, Lauwers AE, Koren G. Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med* 2009;361(8):827-8.

3. Racoosin JA, Roberson DW, Pacanowski MA, Nielsen DR. New evidence about an old drug risk with codeine after adenotonsillectomy. *N Engl J Med* 2013;368(23):2155-7.

4. Tanne C, Javouhey E, Millet A, Bordet F. Severe tramadol overdoses in children: a case series admitted to paediatric intensive care unit. *J Clin Toxicol* 2016;6:5.

5. ANSM. Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance. *Décès toxiques par antalgiques. Résultats 2015*. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d43247c0b57c21098ab124ea6c374341.pdf

6. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Réunion du comité technique de pharmacovigilance - CT012016023*. 16 février 2016. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ba63e84fef265d1eb5a6f068485ee3ec.pdf

7. Orliaguet G, Hamza J, Couloigner V et al. A case of respiratory depression in a child with ultrarapid CYP2D6 metabolism after tramadol. *Pediatrics* 2015;135(3):e753-5.

8. U.S. Food and Drug Administration. *FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women*. 20 avril 2017. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>

9. Murphy A, O'Sullivan R, Wakai A et al. Intranasal fentanyl for the management of acute pain in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD009942.

Prescription des antalgiques opioïdes forts par les rhumatologues

*Trends in strong opioid analgesic prescribing
by French rheumatologists*

A.P. Trouvin*, S. Perrot**



A.P. Trouvin

Depuis les années 1990, les opioïdes forts et faibles sont de plus en plus largement prescrits pour couvrir un champ de douleur toujours plus étendu, allant de la douleur aiguë à la douleur chronique, cancéreuse ou non. L'introduction, en 1986, d'une échelle antalgique dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a permis des progrès significatifs dans la prise en charge de la douleur cancéreuse (1). Cependant, progressivement, la prescription d'opioïdes forts s'est développée, au-delà des indications initiales des recommandations de l'OMS, au champ de la douleur non cancéreuse. Rapidement, l'apparition d'un mésusage, ayant des conséquences telles que l'augmentation des décès associés à ces opioïdes, a conduit à l'établissement, aux États-Unis, de recommandations pour renforcer les bonnes pratiques de prescription des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses (2), suivi par la publication de recommandations nationales dans de nombreux autres pays.

Il a donc été constaté une augmentation "endémique" du nombre de prescriptions d'opioïdes dans de nombreux pays. Aux États-Unis, au cours des 10 dernières années, on note un doublement du nombre de prescriptions d'opioïdes, qui passe de 1,5 patients traités par opioïdes pour 100 000 personnes, en 2002, à 2,9, en 2012 (3). Depuis 2012, cependant, cette tendance s'inverse : en effet, entre 2012 et 2015, une baisse notable du taux de prescriptions a été enregistrée, de l'ordre de 13,1% (4). En Europe, malgré un décalage dans le temps par rapport à l'Amérique du Nord, on observe la même tendance. En Allemagne, entre 2006 et 2009, il y a eu une augmentation de 3,5% des prescriptions d'opioïdes, forts et faibles (5). De même, au Royaume-Uni, l'augmentation des ventes d'opioïdes suit la même courbe que les ventes aux États-Unis (6). En France, les données

du Groupement pour la préparation et la production de statistiques (GERS), couvrant 99% du marché des médicaments, montrent une augmentation du volume d'opioïdes vendus en France entre 2009 et 2015. En 6 ans, le volume des ventes a augmenté de 5,8% pour le sulfate de morphine, de 271% pour l'oxycodone et de 14,9% pour le fentanyl transdermique. Ces données ne permettent pas d'évaluer les doses prescrites, mais confirment la tendance à une augmentation de la distribution des opioïdes en France. Derrière ce phénomène, la principale préoccupation est l'augmentation des décès liés aux opioïdes et le mésusage de ces derniers. Les décès par overdose d'opioïde ont augmenté de 156% aux États-Unis entre 2010 et 2015 (7).

En France, les premières recommandations nationales sur l'usage des opioïdes forts dans la douleur non cancéreuse ont été publiées en 1999 (8). Depuis, il y a eu 3 mises à jour : en 2004 (9), en 2010 (10) et, récemment, en 2016 (11). Autant l'utilisation d'opioïdes forts dans la douleur cancéreuse est incontestable, autant leur utilisation dans la douleur chronique non cancéreuse reste débattue (12, 13). Le traitement prolongé par opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses est controversé, à la fois en termes d'efficacité et de sécurité, en particulier dans le domaine rhumatologique, des publications récentes suggérant un lien entre les opioïdes forts et l'infection et la fracture vertébrale dans la polyarthrite rhumatoïde (14, 15).

Dans ce contexte, il nous a semblé important de déterminer les habitudes de prescription concernant les opioïdes forts, dans les douleurs non cancéreuses, des rhumatologues français afin de déterminer si les rhumatologues ont besoin d'une formation à ce sujet ou si une plus large "diffusion" des recommandations actuelles serait utile. En effet, seules quelques études ont étudié comment les stratégies éducatives influencent les soins prodigués aux patients (16).

* Service de rhumatologie A, hôpital Cochin, Paris.

** Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, hôpital Cochin, Paris.

Résumé

La prescription d'analgésiques opioïdes représente un problème croissant dans de nombreux pays, le nombre d'overdoses et de décès augmentant. Dans une enquête nationale, nous avons cherché à décrire les habitudes de prescription des opioïdes par les rhumatologues français dans les douleurs non cancéreuses: 839 questionnaires ont été recueillis sur 2 490 envoyés. La morphine ou l'oxycodone sont le traitement de première ligne pour 78,5 % des prescripteurs; le fentanyl, l'hydromorphone et la buprénorphine pour 21,5 % des prescripteurs. La dose journalière moyenne prescrite lors de l'instauration du traitement est de 45 mg d'équivalent morphine. Quarante-deux pour cent des prescripteurs déclarent une moyenne de test de l'efficacité des opioïdes de 1,2 mois. Quarante-deux pour cent rapportent une dose quotidienne maximale de 100 mg de morphine, au-delà de laquelle ils cessent d'augmenter le traitement. Les facteurs de risque de mésusage sont recherchés par 70,3 % des prescripteurs avant d'instaurer le traitement.

Une formation spécifique sur la prise en charge de la douleur est significativement associée au respect d'une période de test des opioïdes de moins de 3 mois et au dépistage des facteurs de risque de mésusage au moment de l'instauration et de chaque nouvelle prescription.

Mots-clés

Opioides forts
Douleur non cancéreuse
Rhumatologue

Une enquête nationale auprès de rhumatologues

Un questionnaire composé de 47 questions à réponses fermées a été adressé à l'ensemble des rhumatologues français inscrits au conseil de l'Ordre des médecins. Les questions, développées par les membres du Cercle d'étude de la douleur en rhumatologie (CEDR), portent sur les différents aspects de la prescription d'opioïdes forts dans le contexte d'une douleur non cancéreuse en rhumatologie. Les réponses étaient anonymes.

Sur les 2 490 questionnaires envoyés, 839 ont été retournés renseignés, soit un taux de réponses de 33,7 %. Les répondants avaient un âge moyen de 50,4 ± 11,67 ans; 49,2 % étaient des hommes. En ce qui concerne le type d'activité, 33,6 % ont déclaré avoir une pratique hospitalière exclusive. À la question s'intéressant à la formation à la prise en charge de la douleur, 65,4 % ont répondu n'avoir aucune formation spécifique. Cinquante-huit (6,9 %) des 839 répondants ont déclaré ne jamais prescrire d'opioïdes forts dans leur activité. Parmi les 781 rhumatologues qui prescrivent des opioïdes forts,

Tableau. Données démographiques.

Nombre de patients	839
Âge moyen ± écart type (années)	50,4 ± 11,7
Hommes, n (%)	413 (49,2)
Type d'activité (%)	
• Hospitalière	34
• Libérale	42
• Mixte	24
Formation à la douleur (%)	
• Algologue (CAPA, DESC)	4,8
• Diplôme d'université	4,5
• FMC occasionnelles	15,6
• Aucune	65,4
Prescription d'opioïdes forts (%)	
• Jamais	6,9
• < 3 patients par mois	44,2
• 3 à 5 patients par mois	21,0
• 5 à 10 patients par mois	13,5
• > 10 patients par mois	14,4

CAPA: capacité d'évaluation et de traitement de la douleur; DESC: diplôme d'étude spécialisée complémentaire en médecine de la douleur.

47,5 % déclarent les prescrire à moins de 3 patients par mois (tableau).

Concernant l'évaluation de la douleur, une évaluation par échelle numérique ou une échelle visuelle analogique est effectuée par 66,1 % des rhumatologues avant l'instauration d'opioïdes forts en cas de douleur aiguë, par 51,7 % en cas de douleur chronique, et par 60,6 % lors d'une modification ou d'un renouvellement de prescription. L'évaluation de la douleur au moyen d'une échelle numérique ou d'une échelle visuelle analogique est beaucoup plus fréquente chez les rhumatologues ayant une pratique hospitalière ($p < 0,0001$) et chez ceux ayant reçu une formation spéciale sur la douleur ($p < 0,0001$). La morphine ou l'oxycodone sont les traitements opioïdes forts de première ligne pour 613 prescripteurs (78,5 %); le fentanyl, l'hydromorphone et la buprénorphine, pour 168 prescripteurs (21,5 %). La dose journalière moyenne prescrite lors de l'instauration d'un traitement par opioïde fort est de 45 mg d'équivalent morphine. Quarante-deux pour cent des rhumatologues (625) déclarent une moyenne de 1,2 mois de test pharmacologique pour évaluer l'efficacité des opioïdes, après quoi, en cas d'absence de bénéfice, le traitement est arrêté. Quarante-deux pour cent des rhumatologues (328) déclarent ne pas prescrire au-delà de 100 mg/j d'équivalent morphine. Soixante-dix pour cent des prescripteurs déclarent rechercher les facteurs de risque de mésusage préalablement à la première prescription d'opioïdes forts (figure, p. 122). Une formation spécifique sur la douleur est significativement associée à une période de test de l'opioïde inférieure ou égale à 3 mois ($p = 0,006$), à la recherche des facteurs de risque de mésusage lors de l'instauration du traitement ($p < 0,0001$) et au renouvellement de la prescription ($p < 0,0001$).

Discussion

Au travers de cette enquête, il semble que les rhumatologues français prescrivent les opioïdes forts en respectant majoritairement les recommandations de prescription (figure, p. 122) [11]. J. Tournebize et al., dans une revue de la littérature, en 2016, ont colligé, parmi les différentes études

Summary

Opioid analgesic prescription represents a growing problem in many countries, with increased opioid-related overdoses and deaths being reported. In a nationwide survey, we aimed to investigate French rheumatologists' opioid prescribing patterns in non-cancer pain: 839 questionnaires were collected over 2,490 sent. Morphine or oxycodone were first-line treatments for 78.5% of the prescribers; fentanyl, hydromorphone and buprenorphine for 21.5%. The average starting daily dose was 45 mg morphine equivalent, 80% described a mean of 1.2 months testing period for opioid efficacy. Forty-two percent reported a ceiling daily dose of 100 mg of morphine, above which they stop increasing prescription; 70,3% reported screening for opioid misuse risk before initiating treatment. Specific training on pain was significantly associated with respecting a 3 months maximum opioid testing period, and screening for risk of misuse at initiation and at continuation.

Keywords

Strong opioids
Noncancer pain
Rheumatologist

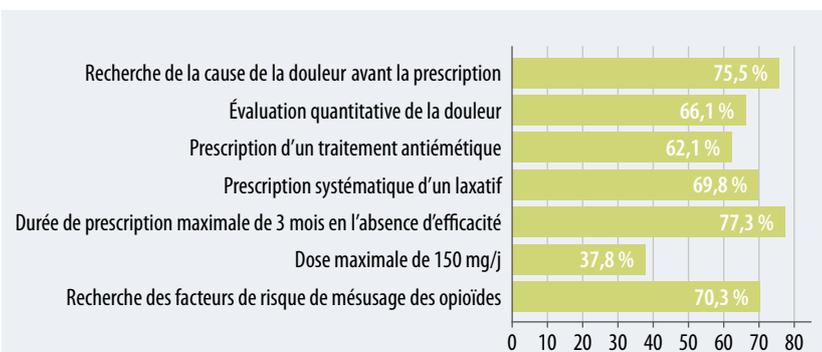


Figure. Proportion des 781 rhumatologues (ayant répondu prescrire des opioïdes forts), respectant les recommandations de prescription des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

concernant la prescription d'opioïdes forts, la proportion de prescripteurs respectant diverses recommandations de prescription d'opioïdes forts (17). Si la comparaison de ces études entre elles est complexe, du fait des différences entre les pays et les spécialités, il apparaît que les rhumatologues français se

conforment mieux aux recommandations que ceux exerçant dans la plupart des autres pays.

L'intérêt d'une formation à la prise en charge de la douleur est un autre enseignement important de cette enquête : en effet, celle-ci montre que les rhumatologues ayant une formation concernant la douleur respectent significativement plus souvent les recommandations de prescription.

Les limites de ce travail sont tout d'abord liées à sa méthodologie : cette enquête comporte le biais des réponses déclaratives, dont on ne peut formellement affirmer qu'elles reflètent exactement la pratique des répondants. D'autre part, bien que le taux de réponse, autour de 34 %, soit très satisfaisant, il ne peut être affirmé que les réponses sont le reflet de ce que l'ensemble des rhumatologues français font en matière de prescription d'opioïdes forts. Il serait donc intéressant de comparer ces données déclaratives avec les données de remboursement de la caisse primaire d'Assurance maladie afin d'analyser la pertinence de cette enquête. ■

Références bibliographiques

- Ventafredda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React* 1985;7:93-6.
- The use of opioids for the treatment of chronic pain. A consensus statement from the American Academy of Pain Medicine and the American Pain Society. *Clin J Pain* 1997;13(1):6-8.
- Dart RC, et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med* 2015;372:1573-4
- Guy GP Jr, Zhang K, Bohm MK et al. Vital signs: changes in opioid prescribing in the United States, 2006-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66(26):697-704.
- Werber A, Marschall U, L'hoest H, Hauser W, Moradi B, Schiltenswolf M. Opioid therapy in the treatment of chronic pain conditions in Germany. *Pain Physician* 2015;18:E323-31.
- Weisberg DF, Becker WC, Fiellin DA, Stannard C. Prescription opioid misuse in the United States and the United Kingdom: cautionary lessons. *Int J Drug Policy* 2014; 26:1124-30.
- National Institutes of Health, National Institute on Drug Abuse. Overdose death rates. <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>
- Perrot S, Bannwarth B, Bertin P et al. Utilisation de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses : les recommandations de Limoges. *Rev Rhum* 1999;66:651-7.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/409572c1abe862d46f52e80e2d4a537f.pdf
- Vergne-Salle P, Laroche F, Bera-Louville A, Marty M, Javier RM, Perrot S. Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : "Les recommandations de Limoges 2010". *Douleurs* 2012;6(13):259-75.
- Moisset X, Trouvin AP, Tran VT et al. Use of strong opioids in chronic non-cancer pain in adults. Evidence-based recommendations from the French Society for the Study and Treatment of Pain. *Presse Med* 2016;45:447-62.
- Deyo RA, Von Korff M, Duhkoop D. Opioids for low back pain. *BMJ* 2015;350:g6380.
- Sehgal N, Colson J, Smith HS. Chronic pain treatment with opioid analgesics: benefits versus harms of long-term therapy. *Expert Rev Neurother* 2013;13:1201-20.
- Wiese AD, Griffin MR, Stein CM, Mitchel EF Jr, Grijalva CG. Opioid analgesics and the risk of serious infections among patients with rheumatoid arthritis: a self-controlled case series study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:323-31.
- Acurcio FA, Moura CS, Bernatsky S, Bessette L, Rahme E. Opioid use and risk of nonvertebral fractures in adults with rheumatoid arthritis: a nested case-control study using administrative databases. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:83-91.
- Webster F, Bremner S, Oosenbrug E, Durant S, McCartney CJ, Katz J. From opiophobia to overprescribing: a critical scoping review of medical education training for chronic pain. *Pain Med* 2017;18:1467-75.
- Tournebise J, Gibaja V, Muszczak A, Kahn JP. Are physicians safely prescribing opioids for chronic noncancer pain? a systematic review of current evidence. *Pain Pract* 2016;16:370-83.

**Rendez-vous
sur notre
PORTAIL
SCIENTIFIQUE...**

**Tous
vos contenus
personnalisés
en 1 clic !**

www.edimark.fr



Presse Édition Multimédia

NOUS FAISONS DE VOS SPÉCIALITÉS NOTRE SPÉCIALITÉ

Patients dépendants aux opioïdes et douloureux chroniques : moins de prescriptions d'antalgiques opioïdes ?

*Opioid-maintained chronic pain patients:
less opioid analgesics prescription?*

J. Delorme*, C. Bertin*, M. Riquelme-Arbre*, C. Chenaf*, N. Delage*, N. Authier*, **



J. Delorme

La douleur chronique et la dépendance aux opiacés sont 2 comorbidités fréquemment associées. En effet, la douleur chronique affecte 37 à 68 % des patients traités par des médicaments de substitution des opioïdes (MSO) [1-5], alors qu'elle ne touche que 31 % des patients dans la population générale (6). La prise en charge optimale de la douleur chronique chez les patients recevant un MSO est complexe, la douleur étant notamment plus souvent d'intensité modérée à sévère (3, 6). Aujourd'hui encore, il existe des freins à la prescription d'antalgiques opioïdes (AO) chez les patients MSO en raison d'un certain nombre de risques, réels ou supposés par les médecins.

En effet, certains praticiens se limitent, craignant une rechute en cas de prescription d'AO en plus d'un MSO ; d'autres craignent un mésusage de l'AO qui pourrait conduire à une overdose. Cependant, une prise en charge inadaptée pourrait avoir plusieurs conséquences négatives, en particulier un mésusage de substances psychoactives par les patients qui souhaiteraient soulager eux-mêmes leur douleur (2, 3, 7), un risque de rupture du suivi et des retentissements d'ordre social et sociétal tels qu'une altération de la qualité de vie, une dépression, etc. Plusieurs études montrent que la douleur chronique est souvent sous-évaluée chez les patients traités par MSO et, par conséquent, sous-traitée (8). Aucune donnée française n'est disponible à ce jour. L'objectif de cette étude est de comparer la prévalence de la prescription des AO chez les patients souffrant de douleurs chroniques recevant un MSO

et dans un groupe contrôle de patients souffrant de douleurs chroniques non dépendants.

Méthodologie de l'étude

Cette étude transversale couvre, à partir des données exhaustives de l'Assurance maladie française, le SNIIRAM (Système national d'informations interrégimes de l'Assurance maladie), environ 98,8 % de la population française (66 millions de personnes). Cette base contient différents types de données :

- informations démographiques (âge, sexe, affiliation à la couverture maladie universelle complémentaire [CMU-C]) ;
- les maladies chroniques représentées par les affections de longue durée (ALD) ;
- les remboursements de médicaments en ville (date de prescription, spécialité du prescripteur, nom de la spécialité prescrite, etc.) ;
- les hospitalisations issues du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information).

L'ensemble des patients d'âge supérieur ou égal à 15 ans traités en continu par MSO sur toute l'année 2015 ont été inclus et appariés (âge et sexe) à une population contrôle n'ayant pas reçu de MSO. La continuité du traitement MSO a été définie par un intervalle entre 2 délivrances ne dépassant pas 35 jours, pour la buprénorphine ou la méthadone en gélule, et 18 jours, pour la méthadone en sirop. Les patients atteints de cancer ont été exclus. Les patients traités au moins 3 mois par des antalgiques

* Service de pharmacologie médicale, CHU de Clermont-Ferrand ; Observatoire français des médicaments antalgiques (OFMA), université Clermont Auvergne, Inserm 1107, centres Adictovigilance et pharmacovigilance, centre Évaluation et traitement de la douleur, Clermont-Ferrand.

** Institut Analgesia, faculté de médecine, Clermont-Ferrand.

Résumé

La douleur chronique chez les patients dépendants aux opioïdes est insuffisamment traitée, en partie du fait d'une opiphobie exacerbée du corps médical vis-à-vis de cette population. Cette étude a comparé, à partir des données du Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) de la Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés (CNAM-TS), la prévalence des prescriptions d'antalgiques opioïdes dans un groupe de patients dépendants aux opioïdes recevant un traitement de substitution et dans un groupe non dépendant, tous les 2 souffrant de douleurs chroniques : cette prévalence est divisée par 2,7 dans le premier groupe. La prise en charge de la douleur chronique doit être renforcée à travers une formation accrue des médecins et une approche multidisciplinaire.

Mots-clés

Traitement de substitution des opioïdes
Douleur chronique
Antalgiques opioïdes

(intervalle entre 2 délivrances \leq 45 jours) sont considérés comme des patients avec une douleur chronique non cancéreuse (DCNC).

Résultats

À partir des données de remboursement de 2015, 67 173 patients traités en continu par un MSO (67 % par buprénorphine, 33 % par méthadone) ont été appariés à 67 173 patients sans MSO (groupe contrôle). Après appariement, l'âge moyen dans les 2 groupes était de $40,3 \pm 8,6$ ans (extrêmes : 18-88), et la majorité des patients étaient des hommes (77,7 %). Dans le premier groupe, le sexe masculin, une pathologie psychiatrique sévère, une co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou une alcoolodépendance étaient plus fréquents, ainsi que la coprescription de psychotropes (tableau I). La DCNC a été identifiée chez 8 499 patients du groupe MSO et 1 989 patients du groupe contrôle, soit, respectivement, 12,7 et 3,0 % ($p < 0,0001$).

Prévalence de la prescription d'antalgiques opiacés chez les patients atteints de douleur chronique non cancéreuse (tableau II, p. 126)

La prévalence de la prescription d'AO (faibles ou forts) chez les patients recevant un MSO était significativement moins élevée que dans le groupe contrôle. Ajustée sur l'âge, le sexe, la CMU-C, les comorbidités psychiatriques, l'hépatite C et la dépendance à l'alcool, la prévalence de la prescription des AO chez les patients traités par MSO était divisée par 2,7 par rapport au groupe contrôle (OR ajusté = 2,7 ; IC₉₅ : 2,4-3,0 ; $p < 0,0001$). De plus, la dose médiane d'AO exprimée en équivalent de dose de morphine orale était plus élevée chez les patients du groupe contrôle que chez les patients recevant un MSO (1 800 versus 968 mg ; $p < 0,0001$). Inversement, par rapport au groupe contrôle, les patients traités par MSO recevaient plus fréquemment des antalgiques non opioïdes (52,2 versus

Summary

Chronic pain in opioid-maintained patients is often under-treated, due at least to an opiphobia from physicians in this specific population. Using the SNIIRAM reimbursement national database, this study estimated the prevalence of opioid analgesics prescription in opioid-maintained chronic pain patients, compared to non-dependent chronic pain patients: this prevalence is 2.7-fold lower in opioid-maintained chronic pain patients. Chronic pain management needs to be reinforced through additional physician training program and a multidisciplinary approach.

Keywords

Opioid substitution treatment
Chronic pain
Opioid analgesics

Tableau I. Caractéristiques des patients atteints de douleur chronique non cancéreuse recevant ou non un médicament de substitution aux opiacés.

	Patients avec DCNC et MSO (n = 8 499)	Patients avec DCNC sans MSO (n = 1 989)	p
Âge moyen \pm écart-type (années)	42,9 \pm 8,6	44,9 \pm 8,8	< 0,0001
Hommes (%)	71,3	65,1	< 0,0001
CMU-C (%)	23,7	25,7	0,07
Infection par le VIH (%)	2,4	1,0	0,0002
Infection par le VHC (%)	7,5	0,5	< 0,0001
Dépendance à l'alcool (%)	7,9	4,0	< 0,0001
Comorbidités psychiatriques (%)	80,7	57,5	< 0,0001
Coprescription de psychotropes (%)	79,3	56,8	< 0,0001

DCNC : douleurs chroniques non cancéreuses ; MSO : médicament de substitution aux opiacés ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHC : virus de l'hépatite C.

Références
bibliographiques

1. Dhingra L, Masson C, Perlman DC et al. Epidemiology of pain among outpatients in methadone maintenance treatment programs. *Drug Alcohol Depend* 2013;128(1-2):161-5.
2. Rosenblum A, Joseph H, Fong C, Kipnis S, Cleland C, Portenoy RK. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. *JAMA* 2003;289(18):2370-8.
3. Stein MD, Herman DS, Bailey GL et al. Chronic pain and depression among primary care patients treated with buprenorphine. *J Gen Intern Med* 2015;30(7):935-41.
4. Nielsen S, Laranca B, Lintzeris N et al. Correlates of pain in an in-treatment sample of opioid-dependent people. *Drug Alcohol Rev* 2013;32(5):489-94.
5. Tsui JI, Lira MC, Cheng DM et al. Chronic pain, craving, and illicit opioid use among patients receiving opioid agonist therapy. *Drug Alcohol Depend* 2016;166:26-31.
6. Steingrimsdóttir ÓA, Landmark T, Macfarlane GJ, Nielsen CS. Defining chronic pain in epidemiological studies: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2017;158(11):2092-07.
7. St Marie B. Health care experiences when pain and substance use disorder coexist: "Just because I'm an addict doesn't mean I don't have pain". *Pain Med* 2014;15(12):2075-86.
8. Nordmann S, Vilotitch A, Lions C et al.; ANRS Methaville study group. Pain in methadone patients: time to address undertreatment and suicide risk (ANRS-Methaville trial). *PLoS One* 2017;12(5):e0176288.
9. Daubresse M, Saloner B, Pollack HA, Alexander GC. Non-buprenorphine opioid utilization among patients using buprenorphine. *Addiction* 2017;112(6):1045-53.
10. Rudd RA, Aleshire N, Zibbell JE, Gladden RM. Increases in drug and opioid overdose deaths — United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;64(50-51):1378-82.

Tableau II. Prescriptions d'antalgiques opioïdes chez les patients atteints de douleur chronique non cancéreuse recevant ou non un médicament de substitution aux opiacés.

	Patients avec DCNC et MSO (n = 8 499)	Patients avec DCNC sans MSO (n = 1 989)	p
Antalgiques opioïdes (%)	47,8	68,0	< 0,0001
Opioïdes forts (%)	4,6	8,5	< 0,0001
Fentanyl	0,6	1,4	< 0,0001
Morphine	3,2	5,2	< 0,0001
Oxycodone	1,3	3,4	< 0,0001
Opioïdes faibles (%)	46,1	65,4	< 0,0001
Codéine/dihydrocodéine	19,0	32,1	< 0,0001
Tramadol	28,3	39,7	< 0,0001
Opium	13,0	21,4	< 0,0001

DCNC : douleurs chroniques non cancéreuse ; MSO : médicament de substitution aux opiacés.

32,0 % ; $p < 0,0001$), notamment plus de paracétamol (48,0 versus 29,1 % ; $p < 0,0001$), plus d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (35,8 versus 20,7 % ; $p < 0,0001$) et de néfopam (1,6 versus 0,4 % ; $p < 0,0001$).

Parmi les médecins prescripteurs de MSO, 18,3 % ont prescrit un AO, et 52,9 %, un antalgique non opioïde chez les patients souffrant de douleurs chroniques.

Discussion

Cette étude rapporte que 47,8 % des patients souffrant de douleurs chroniques traités par MSO se voient délivrer un antalgique opioïde, contre 68 % dans un groupe contrôle de patients douloureux non dépendants. Ces résultats sont en accord avec la littérature, qui fait état de prévalences des prescriptions d'AO chez les patients recevant un MSO situées entre 27,5 et 56,3 % (2, 3, 9).

Plusieurs raisons pourraient expliquer cette faible prescription. Tout d'abord, les médecins craignent d'aggraver la pathologie addictive en associant des AO à un MSO. Cependant, aucune étude à ce jour n'a montré de lien entre la prescription d'AO et la rechute de la pathologie addictive. Ensuite, certains médecins estiment que les MSO procurent un effet antalgique suffisant. Or, l'action antalgique des MSO, nécessitant des prises plus fréquentes (toutes les 6 à 12 heures), est souvent insuffisante, sauf à augmenter la posologie et à la fractionner pour permettre une prise en charge adaptée à une douleur chronique. De plus, une exposition prolongée aux opioïdes provoque des modifications neurobiologiques, notamment du système des acides aminés excitateurs, et peut entraîner une tolérance, voire une

hyperalgésie. Concernant la buprénorphine, il y a un risque théorique de précipiter un syndrome de manque lors de l'association à un AO, en raison de sa forte affinité pour les récepteurs μ et de sa faible dissociation pouvant déplacer l'AO déjà présent. Par ailleurs, certains médecins peuvent parfois douter de la plainte douloureuse, craignant qu'elle représente en réalité un prétexte pour obtenir plus d'opioïdes à visée récréative. Enfin, un dernier motif serait la crainte de l'overdose accidentelle provoquée par l'ajout d'un traitement AO. Aujourd'hui, aux États-Unis, les décès dus à la consommation excessive d'AO prescrits ont doublé entre 2000 et 2014 et sont devenus un véritable problème de santé publique (10). Cependant, l'absence de traitement antalgique ou un traitement inadapté encourage les patients à traiter leur douleur eux-mêmes par le biais de médicaments sans ordonnance (de 37 à 75 % des cas), de substances illicites comme l'héroïne (25 % des cas) et de thérapeutiques non pharmacologiques (20 % des cas) [1, 2].

Le véritable défi chez les patients recevant un MSO est d'encadrer la prise en charge de la douleur chronique à travers une approche pluridisciplinaire incluant des experts addictologues, psychiatres, algologues et pharmacologues, en lien avec le médecin traitant. Il est également indispensable de sensibiliser les médecins et de renforcer leur formation concernant certaines particularités de la douleur chronique chez les patients dépendants, par exemple des douleurs lombaires d'allure classique qui pourraient en réalité s'intégrer dans un contexte de douleurs liées au manque et d'un éventuel sous-dosage du MSO ou d'une recrudescence des consommations d'opioïdes illicites. ■

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

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

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

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



C. Bertin

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 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 socio-démographiques (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, p. 128](#), 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 nettement plus précaire, avec 44,3 %

* 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 (CIR-CEA), service de psychiatrie et d'addictologie, CHU de Clermont-Ferrand.

Résumé

Mots-clés

Morphine
Mésusage
Addiction
Overdose

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.

Summary

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.

Keywords

Morphine
Misuse
Addiction
Overdose

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)

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® (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 laissaient 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® 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® (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. ■

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).

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

Références bibliographiques

- 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.
- 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.
- Cadet-Tairou A, Gandilhon M. L'usage de sulfate de morphine par les usagers de drogues en France : tendances récentes 2012-2013. OFDT, 2014.
- Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Toufik A, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2005 – Septième rapport national du dispositif TREND. OFDT, 2007.
- 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.
- 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.
- Fareed A, Stout S, Casarella J, Vayalapalli S, Cox J, Drexler K. Illicit opioid intoxication: diagnosis and treatment. *Subst Abuse* 2011;5:17-25.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sansone RA, Sansone LA. Doctor shopping. *Innov Clin Neurosci* 2012;9(11-12):42-6.
- Peirce GL, Smith MJ, Abate MA, Halverson J. Doctor and pharmacy shopping for controlled substances. *Med Care* 2012;50(6):494-500.
- 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.
- Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL. Effect of abuse-deterrent formulation of OxyContin. *N Engl J Med* 2012;367(2):187-9.

Impact des opioïdes sur les fonctions hypothalamohypophysaires : à propos d'un cas clinique

Impact of opioids on hypothalamic-pituitary function: a case report

L. Carton^{1,2}, M. De Graaf¹, E. Merlen³, N. Buisset⁴, A.P. Jonville-Berrat⁵, M. Auffret⁶, B. Rolland⁷



L. Carton

Présentation du cas

Un patient de 35 ans est adressé par la médecine de la douleur en consultation d'addictologie pour prise en charge d'une dépendance aux opioïdes antalgiques.

L'anamnèse retrouve l'instauration d'un traitement antalgique opioïde par fentanyl transmuqueux pour la prise en charge de douleurs pelviennes consécutives à une cystite interstitielle. Un an après l'instauration de ce traitement, le patient présente une fatigabilité physique et intellectuelle. Il réalise un bilan retrouvant un déficit corticotrope et gonadotrope, et l'imagerie montre initialement une image évocatrice d'un micro-adénome, qui, s'avérant être, finalement, un artefact, n'explique pas les déficits endocriniens. Un traitement par hydrocortisone et testostérone énantate est alors instauré.

Lors de la consultation addictologique, 5 ans environ après le début de la prise d'antalgiques opioïdes, le patient rapporte un traitement composé de fentanyl 400 µg × 6/j et d'oxycodone 80 mg × 2/j. Le reste du traitement contient du pentosane polysulfate 100 mg × 3/j, de la venlafaxine 75 mg × 2/j, un demi-comprimé de zolpidem le soir, de l'hydrocortisone 10 mg le matin au lever, de la prégabaline 75 mg × 2/j et de la gonadotrophine intramusculaire. Devant les éléments cliniques évocateurs d'une dépendance aux opioïdes, un relais par traitement de substitution aux opiacés (TSO) est proposé. Une substitution par buprénorphine + naloxone est donc instaurée, et le TSO progressivement augmenté jusqu'à une stabilisation de la posologie à 22 mg, 2 mois plus tard. Au cours de la consultation de suivi

en endocrinologie, réalisée 1 an après le début du traitement par buprénorphine + naloxone, le patient décrit des céphalées, des troubles de la mémoire et de la concentration, une fatigabilité, un manque d'élan vital, une thermophobie et des sueurs diurnes, une frilosité nocturne et une diminution de la libido. Le bilan hypophysaire retrouve une IRM normale, une fonction gonadotrope substituée et un déficit corticotrope nécessitant l'augmentation du traitement par hydrocortisone. Il n'y a pas d'informations disponibles sur la fonction somatotrope; la fonction thyroïdienne et la prolactine sont normales. La chronologie de l'apparition des symptômes d'hypogonadisme, ainsi que leur maintien, suggère une origine iatrogène opioïde.

Données physiopathologiques (figure)

Les opioïdes endogènes et exogènes se fixent à des récepteurs surtout hypothalamiques, mais aussi hypophysaires et testiculaires, en modulant la fonction gonadique (1). Les opioïdes diminuent la libération de GnRH (gonadolibérine) ou interfèrent avec sa libération pulsatile au niveau de l'hypothalamus, ce qui conduit à une diminution de la libération d'hormones folliculostimulantes et d'hormone lutéinisante par l'hypophyse, puis à une réduction de la production des stéroïdes gonadiques à l'origine d'un hypogonadisme (1). Des effets directs périphériques des opioïdes sur les testicules et les ovaires ont également été décrits (2, 3). Enfin, les opioïdes pourraient agir sur la production surrénalienne de

¹ Centre d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances-addictovigilance (CEIP), centre régional de pharmacovigilance (CRPV), service de pharmacologie médicale, CHRU de Lille.

² Service d'addictologie et de psychiatrie, CHU de Lille.

³ Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, CHU de Lille.

⁴ Service de neurochirurgie, unité d'évaluation et traitement de la douleur, CHU de Lille.

⁵ Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) Val-de-Loire.

⁶ Centre régional de pharmacovigilance de Lyon, hospices civils de Lyon.

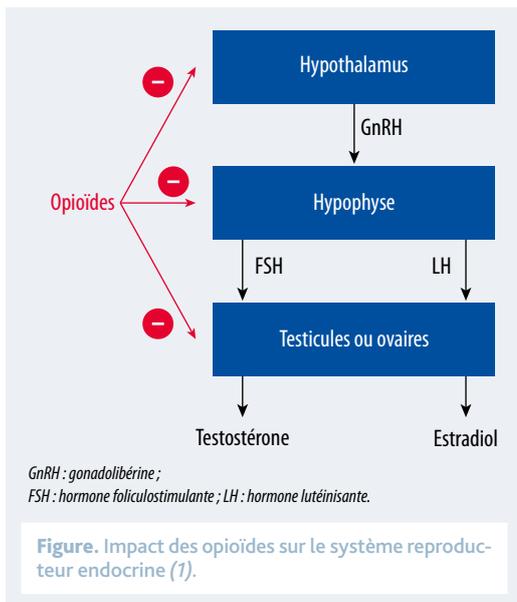
⁷ Service universitaire d'addictologie, pôle urgences psychiatriques-MOPHA, centre hospitalier Le Vinatier, Bron; université Claude-Bernard, Lyon (UCBL), faculté de médecine Lyon-Sud, Oullins.

Résumé

La prise en charge addictologique d'une dépendance aux opioïdes, dans un contexte de douleurs chroniques, peut passer par l'instauration d'un traitement de substitution aux opiacés (TSO). En dépit de leurs particularités pharmacodynamiques, les TSO, comme les antalgiques opioïdes, peuvent avoir des effets indésirables. Cet article présente la situation clinique d'un homme de 35 ans recevant une substitution par buprénorphine-naloxone pour une dépendance aux antalgiques opioïdes et présentant des déficits corticotrope et gonadotrope, un effet indésirable décrit dans la littérature mais souvent mal connu des cliniciens.

Mots-clés

Opioïdes
Traitement de substitution opiacés
Déficit corticotrope
Déficit gonadotrope



déhydroépiandrostérone, un précurseur important de la testostérone, chez l'homme, et de l'estradiol, chez la femme (4).

Ces effets pharmacologiques se traduisent cliniquement par une diminution de la libido, une dysfonction érectile, une infertilité, des symptômes anxiodépressifs, une diminution de la masse musculaire, une fatigue, des sueurs nocturnes, des flushs, une aménorrhée, des règles irrégulières, une galactorrhée, une ostéoporose et un risque augmenté de fractures. Un hypogonadisme pourrait également interagir avec l'action nociceptive des antalgiques opioïdes (1).

Concernant le déficit corticotrope, plusieurs études ont également retrouvé que la prise d'opioïdes était associée à une diminution des taux de cortisol (5-7). Cependant, son impact clinique fonctionnel reste mal connu (1).

Données épidémiologiques

Les résultats de plusieurs études ont montré que le traitement opioïde avait un effet sur les taux de testostérone et la symptomatologie clinique d'hypogonadisme chez les hommes, et cela quelle que soit la voie d'administration : orale, intrathécale

ou transdermique (8). Les femmes exposées à ces mêmes traitements présentent également un risque de développer de tels troubles (8, 9).

La Food and Drug Administration rapportait, en mars 2016, 37 cas d'insuffisance surrénalienne liés à la prise d'opioïdes. Dans 27 de ces cas, les patients prenaient un seul opioïde, et, dans les 10 autres, 2 opioïdes ou plus. Les molécules retrouvées sont le fentanyl, l'oxycodone, la buprénorphine, l'hydromorphone et le tramadol (10).

En France, une recherche effectuée dans la base nationale de pharmacovigilance a retrouvé des cas d'insuffisance hypophysaire liés à la prise d'opioïdes. Un cas d'insuffisance corticotrope au cours d'un traitement chronique par patch de fentanyl, qui était la molécule la plus suspecte, était noté, avec régression à l'arrêt, moyennant une supplémentation en hydrocortisone et une infiltration de corticoïdes. Concernant l'oxycodone, un cas d'aménorrhée était retrouvé chez une patiente traitée de manière chronique (le vérapamil était suspecté au même niveau), ainsi qu'un cas d'insuffisance corticotrope et gonadotrope. Concernant la buprénorphine, 2 cas d'insuffisance corticotrope (avec la buprénorphine pour principale ou seule suspecte), 1 cas d'azoospermie, 2 cas d'hypogonadisme, 1 cas d'aménorrhée (avec la sertraline, suspecte au même niveau) étaient décrits. Nous n'avons pas jusqu'à présent de données sur les conséquences d'un traitement par buprénorphine + naloxone.

Une étude a retrouvé un effet dépendant de la dose de la méthadone, qui altère le taux de testostérone à partir de 80 mg (11). De même, en fonction de l'opioïde utilisé, l'effet sur les fonctions endocrines était différent : la méthadone à haute dose était à l'origine d'une diminution de la testostérone, mais pas la buprénorphine (12). Ainsi, plusieurs études suggéraient que, parmi les opioïdes prescrits, la buprénorphine était celui qui avait le moins d'effets indésirables endocriniens, compte tenu de son agonisme partiel mu (12-14).

Évolution clinique du patient

À la suite d'une discussion avec le patient au sujet de la balance bénéfice-risque, et au vu de la stabilisation

Summary

The treatment of pharmacological dependence on prescription opioid, in a context of chronic pain, can go through an opioid substitution treatment (OST) such as buprenorphine or methadone. Despite their pharmacodynamic features, TSO, as opioid analgesics, may have adverse effects. This case-report presents the clinical situation of a 35-year-old man substituted by buprenorphine-naloxone for opioid analgesic addiction, with hypogonadism and hypocortisolism, an adverse effect described in the literature but often unwell known to clinicians.

Keywords

Opioid
Opioid substitution treatment
Hypogonadism
Hypocortisolism

du traitement depuis 1 an à la posologie de 22 mg, il a été convenu de diminuer progressivement le TSO afin d'évaluer ensuite l'effet sur les fonctions hypophysaires. Cependant, dès la diminution de 2 mg, le patient a décrit une majoration des douleurs, avec des conséquences fonctionnelles importantes. Devant la persistance de ces symptômes pendant 2 mois et leurs conséquences sur la qualité de vie du patient, la posologie initiale a finalement été restaurée.

Ainsi, nous ne disposons pas actuellement de données concernant l'évolution de la fonction hypophysaire après la diminution et l'arrêt du traitement. Un lien a été fait avec la médecine de la douleur afin de réévaluer le traitement antalgique actuel en vue d'une diminution du TSO dans les meilleures conditions possibles.

L. Carton déclare avoir des liens d'intérêts avec Indivior et Lundbeck.

B. Rolland déclare avoir des liens d'intérêts avec Indivior et Bouchara.

M. De Graaf, E. Merlen, N. Buisset, A.P. Jonville-Berrat et M. Auffret déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.

Conclusion

Ce cas clinique illustre la complexité de la prise en charge des dépendances aux opioïdes survenant dans le cadre de douleurs chroniques. Celle-ci doit reposer sur 3 axes : la prise en charge des comportements addictifs, de la douleur résiduelle et des comorbidités ; et doit s'inscrire dans une collaboration entre les addictologues, les algologues et, notamment, dans ce cas, les endocrinologues (15). Les patients prenant un traitement opioïde prolongé devraient subir une évaluation systématique sur le plan endocrinien et, en cas de signes d'alerte, des dosages hormonaux. En effet, certains symptômes d'hypogonadisme, comme une baisse de la libido ou des dysfonctions érectiles, ne sont pas des symptômes facilement rapportés en consultation, ce qui rend le diagnostic encore plus ardu. ■

Références bibliographiques

1. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009;25(2):170-5.
2. Cicero TJ, Bell RD, Wiest WG, Allison JH, Polakoski K, Robins E. Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *N Engl J Med* 1975;292(17):882-7.
3. Kaminski T. The involvement of protein kinases in signaling of opioid agonist FK 33-824 in porcine granulosa cells. *Anim Reprod Sci* 2006;91(1-2):107-22.
4. Daniell HW. DHEAS deficiency during consumption of sustained-action prescribed opioids: evidence for opioid-induced inhibition of adrenal androgen production. *J Pain* 2006;7(12):901-7.
5. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2215-22.
6. Taylor T, Dluhy RG, Williams GH. β -endorphin suppresses adrenocorticotropin and cortisol levels in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57(3):592-6.
7. Allolio B, Deuss U, Kaulen D et al. FK 33-824, a met-enkephalin analog, blocks corticotropin-releasing hormone-induced adrenocorticotropin secretion in normal subjects but not in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63(6):1427-31.
8. Ali K, Raphael J, Khan S, Labib M, Duarte R. The effects of opioids on the endocrine system: an overview. *Postgrad Med J*. [Epub ahead of print]
9. Daniell HW. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J Pain* 2008;9(1):28-36.
10. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about several safety issues with opioid pain medicines; requires label changes. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm489676.htm>
11. Mendelson JH, Mendelson JE, Patch VD. Plasma testosterone levels in heroin addiction and during methadone maintenance. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;192(1):211-7.
12. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmüller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):203-6.
13. Ceccarelli I, De Padova AM, Fiorenzani P, Massafra C, Aloisi AM. Single opioid administration modifies gonadal steroids in both the CNS and plasma of male rats. *Neuroscience* 2006;140(3):929-37.
14. Rubinstein AL, Carpenter DM, Minkoff JR. Hypogonadism in men with chronic pain linked to the use of long-acting rather than short-acting opioids. *Clin J Pain* 2013;29(10):840-5.
15. Rolland B, Bouhassira D, Authier N et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *Rev Med Interne* 2017;38(8):539-46.

Activateurs TREK1 : vers une nouvelle classe pharmacologique d'antalgiques ?

TREK-1 activators: a new pharmacologic class of analgesics?

S. Lolignier*, J. Busserolles*



S. Lolignier

La morphine est un antalgique opioïde fort largement utilisé pour soulager les douleurs par excès de nociception intenses ou résistantes aux antalgiques de palier inférieur (non opioïdes ou opioïdes faibles). Cet effet antalgique puissant est toutefois sérieusement contrebalancé par de sévères effets indésirables.

La morphine induit en effet une dépression respiratoire limitant la dose qui constitue un obstacle à la prise en charge de la douleur, et ce particulièrement dans les populations à risque, comme les personnes âgées ou atteintes de cancer, qui sont aussi les plus exposées à la douleur chronique. La prise de morphine s'accompagne également d'une forte constipation, presque systématique après quelques jours de traitement, qui devient problématique lorsqu'elle est chronique. Le système nerveux central est largement affecté, et une sédation ou des nausées peuvent survenir, voire des délires et des hallucinations aux doses les plus élevées.

Un phénomène de tolérance se met rapidement en place, nécessitant un réajustement du dosage à la hausse, et une dépendance physique au produit rend le sevrage particulièrement difficile. L'ensemble de ces effets indésirables diminue fortement le ratio bénéfice/risque de la morphine, tandis que la dépendance aux opioïdes en général est à l'origine d'une recrudescence des comportements de mésusage et d'un nombre croissant de décès par overdose. Pouvoir isoler l'effet antalgique de la morphine de ses effets indésirables serait donc une avancée majeure tant pour la prise en charge de la douleur que pour la qualité de vie et la sécurité des patients.

Les stratégies pour améliorer le ratio bénéfice/risque des opiacés

Il est bien établi que la morphine n'a aucun effet, ni antalgique ni indésirable, chez les souris mutantes dépourvues du récepteur μ des opioïdes (μ OR) [1]. Leur origine commune explique donc la difficulté de séparer les effets bénéfiques et les effets indésirables des agonistes μ .

Récemment, des variants d'épissage codant une forme tronquée de μ OR préférentiellement impliqués dans l'effet antalgique de la morphine ont été proposés comme cibles pour améliorer le rapport bénéfice/risque des médicaments opioïdes (2). Un activateur spécifique de ces variants, l'IBNtxA, a été identifié comme un analgésique efficace n'induisant pas de dépression respiratoire chez l'animal (3).

Plusieurs autres stratégies ont été développées pour essayer de réduire les effets indésirables des opioïdes, telles que l'utilisation d'agonistes des récepteurs des opioïdes δ (δ OR) et κ (κ OR) [4, 5] ou la coadministration d'antagonistes μ périphériques (tels que la méthyl-naltrexone [6] et l'alvimopan [7]). Cependant, les premiers n'ont pour l'heure démontré qu'un effet antalgique limité chez l'homme (8), et les seconds, coadministrés avec des opioïdes, préviennent la constipation mais ne préviennent pas les effets indésirables centraux de la morphine (9).

Plus récemment il a été proposé d'utiliser un agoniste de μ OR dont la liaison à son récepteur dépend du pH, ce qui favorise l'activation spécifique des μ OR périphériques sur un site inflammatoire.

* Inserm 1107, Neuro-Dol, université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand.

Mots-clés

Morphine
TREK-1
Douleur
Analgésie
Ratio bénéfice/risque

Résumé

Le canal potassique TREK-1, dont l'implication dans la physiologie et la physiopathologie de la douleur a déjà été largement démontrée, joue également un rôle essentiel dans l'effet antalgique de la morphine chez la souris, tandis qu'il n'est pas impliqué dans plusieurs de ses effets indésirables, tels que la constipation, la dépression respiratoire et la dépendance. Ainsi, l'activation directe du canal TREK-1, protéine effectrice en aval du récepteur μ , pourrait produire un effet antalgique puissant, comparable à celui de la morphine, mais dénué de ses effets indésirables. Des activateurs non spécifiques de ces canaux, molécules commercialisées pour d'autres indications, pourraient faire l'objet d'un repositionnement, tandis que le développement de molécules plus spécifiques néosynthétisées est en cours au sein de l'institut Analgesia.

Summary

The TREK-1 potassium channel, whose role in the physiology and pathophysiology of pain has been largely described, is also a crucial contributor to morphine-induced analgesia in mice, while it is not involved in morphine-induced adverse effects such as constipation, respiratory depression and dependence. These results suggest that direct activation of the TREK-1 channel, acting downstream of the μ opioid receptor, might have a strong analgesic effect devoid of opioids-like adverse effects. Drugs that are non-specific activators of the channel, marketed for other therapeutic indications, could be repositioned, while more specific molecules are being developed by the newly founded Analgesia Institute.

Keywords

Morphine
TREK-1
Pain
Analgesia
Benefit/risk ratio

Cette stratégie, qui vise en premier lieu les douleurs inflammatoires, pourrait néanmoins être utile pour d'autres types de douleurs (10).

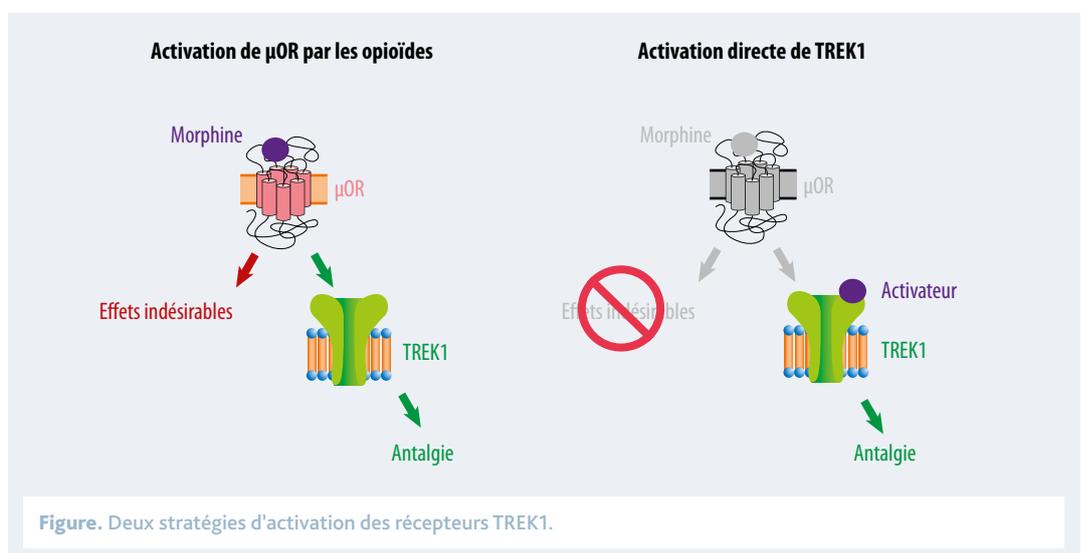
L'identification des voies de signalisation en aval de μ OR conduit également au développement de nouvelles approches visant à favoriser les voies intracellulaires à l'origine de l'effet antalgique, aux dépens de celles responsables des effets indésirables induits par l'activation de μ OR. Cela est réalisable grâce à l'utilisation d'agonistes biaisés, activant préférentiellement la voie des protéines G, ayant pour conséquence un recrutement des β -arrestines diminué. Un de ces agonistes, le PZM21, a une activité analgésique sans entraîner ni dépression respiratoire, ni sédation, ni dépendance chez la souris, mais conserve un effet constipant non négligeable (11). Un laboratoire a également développé un agoniste de ce type, l'olicéridine, au profil pharmacologique similaire (12, 13). Les résultats des études cliniques montrent toutefois que certains effets indésirables persistent avec ce type d'agoniste biaisé de μ OR (13).

Enfin, l'innovation pourrait passer par une stratégie agissant plus en aval, en ciblant non plus μ OR mais directement les protéines effectrices de l'effet antalgique. C'est le cas de certains canaux ioniques, dont le canal TREK-1, soumis à la régulation des protéines G inhibitrices (G_i) en aval de μ OR.

Le canal potassique TREK-1: cible moléculaire en aval du récepteur μ

Le canal TREK-1 (*TWIK-related K^+ channel*) est un canal potassique hyperpolarisant dont l'activité régule directement l'excitabilité des neurones qui l'expriment, largement distribués dans le système nerveux, périphérique et central. Ce canal est à l'origine de courants dits de fond, dont le rôle principal est la mise en place et le maintien du potentiel de repos des cellules ainsi que le contrôle direct de leur excitabilité. Le canal TREK-1 est activé par une grande diversité de mécanismes physiques (température, pH, pression osmotique et contraintes mécaniques) et chimiques (14).

Sur le plan physiologique, le canal TREK-1 est notamment connu pour son rôle dans l'anesthésie générale, dans la dépression, la neuroprotection contre l'ischémie ou l'épilepsie, mais également la physiologie et la physiopathologie de la douleur (15-17). Ce rôle de TREK-1 dans la douleur, ainsi que sa régulation par les protéines G_i , activées en aval de μ OR, nous a conduits à envisager la possibilité que le canal TREK1 puisse être un effecteur fonctionnel du récepteur μ de la morphine. C'est ce que nous avons constaté in vitro (18), avant de démontrer



in vivo, dans la même étude, que le canal TREK-1 joue un rôle essentiel dans l'action antalgique de la morphine mais qu'il n'est pas impliqué dans plusieurs de ses effets indésirables (constipation, dépression respiratoire et dépendance). La dissociation de l'effet antalgique et des effets indésirables de la morphine pourrait donc être envisagée en agissant en aval des μ OR, directement sur le canal TREK-1 (figure). Ces résultats prometteurs obtenus en préclinique montrent que le canal TREK-1 pourrait constituer une cible d'intérêt majeur pour le développement de nouveaux antalgiques.

Vers de nouveaux antalgiques, activateurs du canal TREK1, efficaces et bien tolérés

Un travail est mené au sein de l'institut Analgesia pour développer et synthétiser des activateurs

spécifiques du canal TREK-1, dans le but d'obtenir un nouvel antalgique efficace et dénué d'effets indésirables opioïdiques.

Une première démonstration de faisabilité a été faite en repositionnant le riluzole, un activateur non spécifique de TREK-1 (19) qui bénéficie d'une AMM pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique. Ce médicament a montré de bonnes propriétés antalgiques tout en étant très bien toléré chez la souris. De nouvelles molécules activatrices du canal TREK-1 sont également en cours de développement au sein de l'institut. Le CDC (cinnamyl-3,4-dihydroxy- α -cyanocinnamate) s'est avéré posséder une activité antalgique prometteuse et a été utilisé comme composé "lead" (tête de série) dans une étude de relation structure-activité. Ces travaux ont conduit à l'identification de molécules organiques capables d'activer les canaux TREK-1 et de présenter des activités antalgiques notables sur plusieurs modèles de douleur in vivo (20, 21). Ces molécules ont été brevetées et sont en cours de développement. ■

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

Références bibliographiques

- Matthes HW, Maldonado R, Simonin F et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature* 1996;383(6603):819-23.
- Majumdar S, Grinnell S, Le Rouzic V et al. Truncated G protein-coupled mu opioid receptor MOR-1 splice variants are targets for highly potent opioid analgesics lacking side effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(49):19778-83.
- Grinnell SG, Majumdar S, Narayan A et al. Pharmacologic characterization in the rat of a potent analgesic lacking respiratory depression, IBNtxA. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;350(3):710-8.
- Vanderah TW. Delta and kappa opioid receptors as suitable drug targets for pain. *Clin J Pain* 2010;26(Suppl. 10):S10-15.
- Pradhan AA, Befort K, Nozaki C, Gavériaux-Ruff C, Kieffer BL. The delta opioid receptor: an evolving target for the treatment of brain disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:581-90.
- Stephenson J. Methylaltraxone reverses opioid-induced constipation. *Lancet Oncol* 2002;3(4):202.
- Webster L, Jansen JP, Peppin J et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain. *Pain* 2008;137(2):428-40.
- Riviere PJ. Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. *Br J Pharmacol* 2004;141:1331-4.
- Bates JJ, Foss JF, Murphy DB. Are peripheral opioid antagonists the solution to opioid side effects? *Anesth Analg* 2004;98(1):116-22.
- Spahn V, Del Vecchio G, Labuz D et al. A nontoxic pain killer designed by modeling of pathological receptor conformations. *Science* 2017;355(6328):966-9.
- Manglik A, Lin H, Aryal DK et al. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature* 2016;537:185-90.
- DeWire SM, Yamashita DS, Rominger DH et al. A G protein-biased ligand at the μ -opioid receptor is a potent analgesic with reduced gastrointestinal and respiratory dysfunction compared with morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;344(3):708-17.
- Altarifi AA, David B, Muchhala KH, Blough BE, Akbarali H, Negus SS. Effects of acute and repeated treatment with the biased mu opioid receptor agonist TRV130 (olicecidine) on measures of antinociception, gastrointestinal function, and abuse liability in rodents. *J Psychopharmacol* 2017;31(6):730-9.
- Noël J, Sandoz G, Lesage F. Molecular regulations governing TREK and TRAAK channel functions. *Channels (Austin)* 2011;5(5):402-9.
- Alloui A, Zimmermann K, Mamet J et al. TREK-1, a K⁺ channel involved in polymodal pain perception. *EMBO J* 2006;25(11):2368-76.
- Heurteaux C, Guy N, Laigle C et al. TREK-1, a K⁺ channel involved in neuroprotection and general anesthesia. *EMBO J* 2004;23(13):2684-95.
- Heurteaux C, Lucas G, Guy N et al. Deletion of the background potassium channel TREK-1 results in a depression-resistant phenotype. *Nat Neurosci* 2006;9(9):1134-41.
- Devilliers M, Busserolles J, Lolignier S et al. Activation of TREK-1 by morphine results in analgesia without adverse side effects. *Nat Commun* 2013;4:2941.
- Duprat F, Lesage F, Patel AJ, Fink M, Romey G, Lazdunski M. The neuroprotective agent riluzole activates the two P domain K⁺ channels TREK-1 and TRAAK. *Mol Pharmacol* 2000;57(5):906-12.
- Rodrigues N, Bennis K, Vivier D et al. Synthesis and structure-activity relationship study of substituted caffeine esters as antinociceptive agents modulating the TREK-1 channel. *Eur J Med Chem* 2014;75:391-402.
- Vivier D, Soussia IB, Rodrigues N et al. Development of the first two-pore domain potassium channel twik-related K⁺ channel 1-selective agonist possessing in vivo antinociceptive activity. *J Med Chem* 2017;60(3):1076-88.

E-santé : l'innovation au service du suivi des patients douloureux chroniques, et du bon usage des antalgiques

E-health: innovation at the service of chronic pain management, and proper use of analgesics

A. Corteval*, T. Martinelli**



A. Corteval



T. Martinelli

Patients, soignants et chercheurs attendent de nouvelles solutions

La douleur chronique est un enjeu de santé publique considérable, touchant environ 20 % des adultes et représentant plus de 1,5 milliard de personnes dans le monde. Elle a un impact majeur sur la qualité de vie, puisque plus de 70 % des patients déclarent souffrir de dépression, d'altération de la concentration, de troubles du sommeil, etc. (1). Les questions sociétales et économiques sont également cruciales, car 60 % des personnes souffrant de douleur chronique sont moins aptes, voire incapables de travailler, et 20 % déclarent avoir perdu leur emploi à cause de la douleur (2). Les traitements disponibles manquent d'efficacité, sont à l'origine de nombreux effets indésirables et appartiennent pour la quasi-totalité à des classes de composés anciennes (opioïdes, AINS, antidépresseurs, etc.). Patients, médecins algologues, médecins généralistes et pharmaciens attendent des améliorations, tant en termes d'efficacité thérapeutique que d'organisation des soins.

L'e-santé peut-elle apporter une réponse ?

Pour pouvoir agir sur le parcours de soins et mieux le personnaliser, il faut commencer par mieux caractériser les patients ; parce que les causes de douleur sont différentes, parce que les mécanismes sous-jacents sont différents et parce que les

vécus personnels sont différents. Il est donc indispensable d'évaluer non seulement les différentes composantes de la douleur mais également ses répercussions psychosociales (anxiété, dépression, altération du sommeil, etc.). Et cette évaluation doit se faire dans la vie réelle, car les visites dans les centres de prise en charge de la douleur ou chez le généraliste, parfois espacées de plusieurs mois, ne permettent pas de retracer objectivement l'évolution de la douleur. Il est également nécessaire de rendre le patient acteur de sa prise en charge, avec l'objectif d'améliorer son observance. Enfin, il faut construire un réseau de soins qui devienne plus efficient grâce à une meilleure interconnexion des 3 acteurs principaux : patient, médecin algologue et généraliste. Aujourd'hui, l'e-santé propose des solutions qui peuvent permettre de répondre à ces objectifs ambitieux.

En parallèle, on observe un développement exponentiel des usages mobiles jusque dans les tranches d'âge "senior", le déploiement presque quotidien de nouvelles solutions en e-santé pour les maladies chroniques et un intérêt croissant des agences de santé et des organismes payeurs pour ces solutions. Les patients en sont également demandeurs. Une enquête sur l'observance menée début 2017 par l'Institut français d'opinion publique (IFOP) a montré une forte demande des patients pour une meilleure information sur les médicaments ainsi que pour le développement d'outils numériques pour l'autogestion des maladies chroniques. Le moment est donc venu de suivre ce mouvement de fond afin que les patients souffrant de douleurs chroniques puissent également en bénéficier.

* Institut Analgesia, faculté de médecine, Clermont-Ferrand.

** Business unit manager, Bepatient, Paris.

Résumé

Pour les millions de patients qui vivent avec la douleur au quotidien, le parcours de soins est souvent chaotique. Dans ce contexte, l'e-santé ouvre de nouvelles perspectives. Parce qu'elle le place au cœur du dispositif, elle permet de rendre le patient acteur de ses soins et de l'accompagner au quotidien dans la gestion de sa douleur. Au-delà de ce bénéfice individuel, cette approche innovante doit permettre globalement d'améliorer le parcours de soins en impliquant tous les professionnels de la santé et de développer de nouvelles pistes de recherche autour d'une meilleure caractérisation des profils de patients douloureux.

Mots-clés

Douleur chronique
Médicaments
E-santé
Parcours de soin

Des applications existent...

On ne peut affirmer qu'il n'y a pas de solutions d'e-santé pour la douleur. Mais il n'est pas simple de se repérer au milieu des nombreuses applications téléchargeables dédiées au "bien-être", et il est encore plus compliqué d'identifier des solutions validées scientifiquement et pertinentes pour les patients. L'application "Mon coach douleur", développée par le laboratoire Takeda et labellisée mHealth Quality, sort du lot, mais elle concerne uniquement les douleurs liées au cancer et n'a pas fait la preuve clinique de son intérêt dans le suivi des patients.

Des publications récentes soulignent le besoin urgent d'élaborer des programmes d'e-santé validés pour la douleur chronique (3-5). Des programmes qui devront respecter les règles de confidentialité et de sécurité, qui devront pouvoir prendre en compte les besoins de l'ensemble des acteurs et, surtout, qui devront répondre aux attentes du patient, en matière d'interactivité, de personnalisation des messages et de contact avec l'équipe soignante.

Associer experts de la douleur et experts de l'e-santé

C'est pour répondre à ce défi que l'institut Analgesia s'est orienté vers l'e-santé. Fondation de recherche dédiée à l'innovation contre la douleur, l'institut Analgesia conduit des projets qui placent le patient au cœur de la recherche et qui rapprochent soignants, chercheurs et entreprises. Les experts de l'institut ont ainsi souhaité développer un outil capable de les aider à mieux comprendre les patients et à améliorer leur caractérisation.

Pour les accompagner dans ce projet, ils se sont tournés vers Bepatient, qui a déjà lancé plus de 40 programmes d'e-santé en France et à travers le monde, développés en partenariat avec des équipes scientifiques, des associations de patients, des organisations de soins et des industriels dans des domaines variés tels que le télésuivi des effets indésirables des traitements antitumoraux oraux (programme Appli Chimio, partenariat avec l'institut Curie et le groupement de coopération sanitaire Sesan [Service numérique de santé]), la préparation

et le suivi de patients ayant subi une chirurgie orthopédique (programme HospiOrtho) ou la constitution d'une plateforme d'engagement du patient dans la maladie de Crohn (programme MICI Connect, partenariat avec l'association François-Aupetit [AFA]). Bepatient s'appuie sur une plateforme technologique (disponible sur le Web et sous forme d'application pour mobile) qui intègre de nombreux modules paramétrables selon les besoins des utilisateurs : évaluation de l'éligibilité à un parcours, recueil du consentement en ligne, carnet de santé, e-learning, télésurveillance, réseau social, coordination des soins, sans oublier la recherche (e-Cohorte réunissant tous les patients utilisateurs de l'application et souhaitant participer).

L'outil développé dans le cadre de ce partenariat se veut polyvalent et généraliste, applicable à toutes les douleurs chroniques, utilisable par les spécialistes comme par les généralistes et destiné au soin comme à la recherche (figure, p. 138).

Pour atteindre cet objectif, du côté de l'institut Analgesia, un groupe d'experts national réunissant médecins algologues, généralistes et patients est chargé d'identifier les besoins spécifiques de chaque acteur, de sélectionner les paramètres les plus pertinents (ainsi que leur séquence au sein d'un parcours optimisé), de tester les différents prototypes puis de préparer et mener les études de validation. Du côté de Bepatient, l'équipe projet est chargée de l'élaboration du cahier des charges, de la rédaction des spécifications techniques et fonctionnelles conformément aux besoins identifiés par le groupe d'experts, du développement des prototypes, de la formation des utilisateurs et de leur accompagnement tout au long des études de validation, jusqu'à l'étape finale du lancement et de la commercialisation.

La phase pilote est amorcée depuis juin 2017. Le programme se poursuivra en 2018 avec le déploiement à plus grande ampleur des tests visant à améliorer le premier prototype (test grandeur nature). Une étude d'impact est également prévue, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité intrinsèque de l'outil ainsi que son intérêt médicoéconomique et son impact sur l'organisation du parcours de soins ; cette étude ouvrira la voie au remboursement de l'outil, permettant ainsi d'étendre son usage jusque dans les soins primaires.

Summary

For the millions of patients who live day-to-day with pain, the care pathway is often chaotic. While medical innovation has failed for 50 years, e-health opens up new perspectives. Because it places the patient at the heart of the system, e-health can make him an actor in his care and will accompany him on a daily basis in the management of his pain. In addition to this individual benefit, this innovative approach will allow to improve the overall care pathway by involving all healthcare professionals and to develop new avenues of research around a better characterization of the profiles of painful patients.

Keywords

Chronic pain
Analgesics
E-health
Care pathway

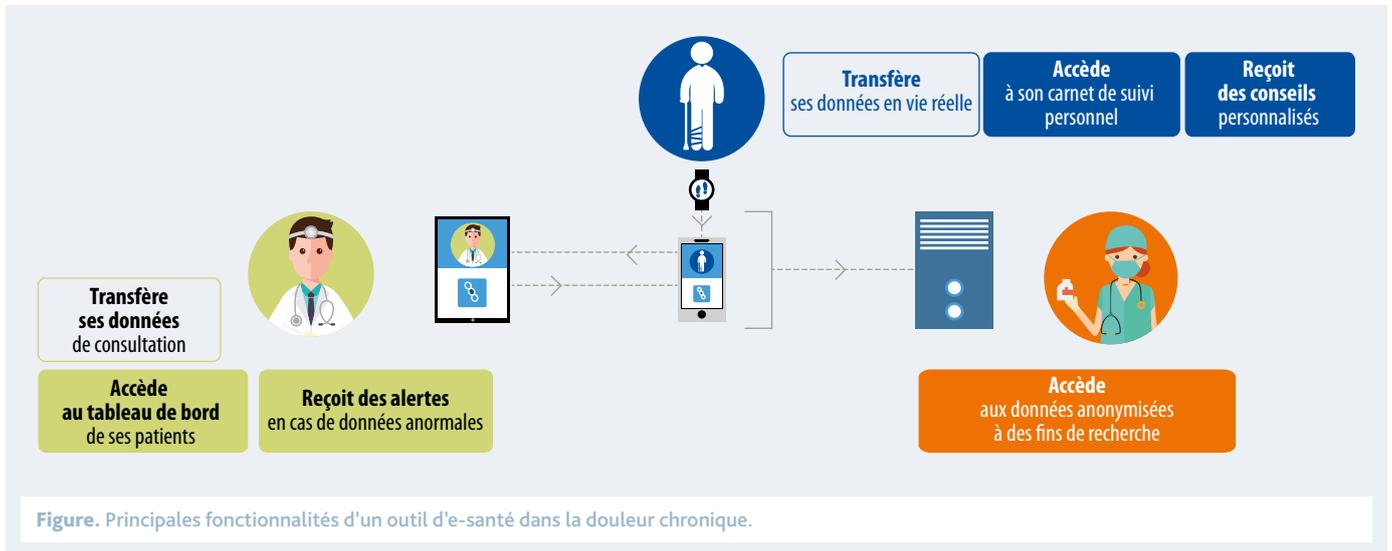


Figure. Principales fonctionnalités d'un outil d'e-santé dans la douleur chronique.

Les bénéfices attendus se situent à tous les niveaux, à commencer par celui des patients. Leur accompagnement quotidien dans la gestion de la douleur au travers de défis et de récompenses ("gamification") permettra d'agir sur leur motivation, sur la diminution de leurs appréhensions et sur leur réassurance. Il orientera également vers la remise en mouvement des patients, voire la reprise du travail, avec pour objectif principal de diminuer le ressenti de la douleur et d'améliorer la qualité de vie. Au niveau des soignants également, l'outil permettra l'évaluation de la réponse aux traitements dans la vie réelle, une prise en charge personnalisée des patients et, donc, une optimisation de l'usage des médicaments. Il permettra aussi de mieux coordonner la prise en

charge avec l'équipe médicale du centre antidouleur, et, par la suite, avec les acteurs des soins primaires. L'objectif est, en l'occurrence, d'agir sur l'amélioration du parcours de soins des patients souffrant de douleurs chroniques. Au niveau de la recherche, enfin, en accédant aux millions de données générées par l'utilisation de l'outil et constituant de facto une e-cohorte, les chercheurs pourront améliorer la caractérisation des patients et, ainsi, identifier des sous-groupes de répondants à tel ou tel type de traitement. Au-delà s'ouvriront également à eux de nouvelles pistes de recherche fondamentale, qui permettront de concevoir de nouveaux médicaments ainsi que d'autres approches thérapeutiques innovantes. ■

A. Corteval et T. Martinelli déclarent que les éléments présentés dans l'article font l'objet d'un partenariat entre l'institut Analgesia et la société Bepatient.

Références bibliographiques

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
2. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain* 2011;152(12):2836-43.
3. Dear BF, Gandy M, Karin E et al. The pain course: exploring predictors of clinical response to an Internet-delivered pain management program. *Pain* 2016;157(10):2257-68.
4. Gogovor A, Visca R, Auger C et al. Informing the development of an Internet-based chronic pain self-management program. *Int J Med Inform* 2017;97:109-19.
5. McGuire BE, Henderson EM, McGrath PJ. Translating e-pain research into patient care. *Pain* 2017;158(2):190-3.

EDIMARK, UN PEU PLUS...



... PRÈS DE VOUS



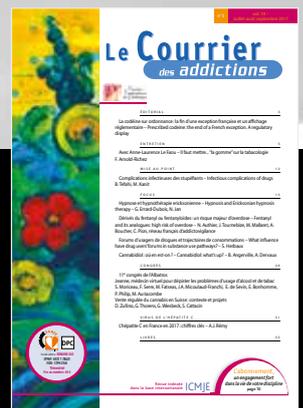
La Lettre du Cancérologue



La Lettre du Rhumatologue



La Lettre du Gynécologue



Le Courrier des Addictions

Création Edimark



NOUS FAISONS DE VOS SPÉCIALITÉS NOTRE SPÉCIALITÉ

www.edimark.fr - Les Lettres, Les Correspondances, Les Courriers, Les Images, Les Pages de la Pratique Médicale

Big data : jouer au jeu de go pourrait-il donner du temps au médecin ?

Big data: could playing Go give physicians more time?

H. Servy*

* Ingénieur en systèmes informatiques et réseaux, Sanoia, e-health services, Gardanne.

[1] Capacité, art de faire une découverte, scientifique notamment, par hasard ; la découverte ainsi faite (Larousse).

© La Lettre du Rhumatologue 2016; 424:20-6.

Alors que, en septembre 2015, le ministère de la Santé a lancé un groupe de réflexion sur le "big data en santé", et que, en février 2016, la Commission européenne a approuvé la création d'une société commune entre Sanofi et... Google (1) dans le domaine du traitement du diabète utilisant des technologies big data, en tant que médecins, vous vous interrogez peut-être sur ce que signifie ce "big data". Sachant que tous les domaines professionnels sont concernés (tableau I),

l'impact prévisible est important. En tant qu'ingénieur en informatique dans le secteur de la santé, je vous propose une brève incursion dans le monde passionnant du big data et de l'application de ces technologies informatiques à la médecine. Et nous évoquerons, pour mieux réaliser les potentiels de cette discipline informatique, le jeu de go. S'il est peut-être moins célèbre que les échecs en France, le go reste l'un des jeux de stratégie les plus anciens et compliqués au monde, et aucun ordinateur ne peut battre un champion humain. Mais ça, c'était avant... mars 2016.

Tableau I. Ce qu'est le big data.

Définition brève	Discipline de l'informatique consistant à exploiter des données brutes, en très grande masse et avec rapidité, afin d'en tirer une information exploitable	
Caractéristiques	Volume : il faut beaucoup de données pour que les algorithmes fonctionnent Vélocité : les réponses sont fournies en temps réel Variété : les données doivent contenir beaucoup de caractéristiques, et les données manquantes sont bien gérées	
Exemples	E-commerce	Analyse des comportements d'achat d'une personne sur un site d'e-commerce et suggestion en temps réel de produits qui ont séduit des acheteurs "similaires" auparavant
	Industrie	Surveillance en direct de pièces mécaniques (vibrations) afin de prédire le meilleur moment pour les remplacer ou les entretenir, sur la base des remplacements faits sur d'autres machines auparavant
	Police	À Los Angeles, prédictions d'actes criminels à 100 mètres près, sur la base d'un logiciel originellement dédié à la prédiction de tremblements de terre
	Archivage	Destruction sélective de documents basée sur l'analyse du contenu des documents précédemment conservés et de ceux détruits Analyse s'adaptant aux évolutions de conservation en direct
	Médecine	Diagnostic automatique en temps réel de pathologies de la rétine d'un patient, basé sur l'analyse préalable par la machine de plusieurs milliers de clichés (encadré 1)

Le big data : donner du sens à la donnée (data)

Je reprendrai la définition de Jérôme Béranger (2) pour définir le big data : "Donner du sens à la data." Plus que la quantité de données, l'originalité du big data (tableau I), par rapport à l'analyse de données en général ou au *data mining* qui l'a précédé, réside dans le fait que l'hypothèse n'est pas fixée dès le départ. En statistique, en simplifiant, on cherche à déterminer dans quelle proportion un fait est corrélé à un autre : on teste une hypothèse et on a une causalité en tête. En big data, on laisse la machine trouver des liens entre des données qui n'ont pas de liens "supposables", et on aborde cela justement sans hypothèse, ou presque. Par exemple, en rhumatologie/médecine interne, selon M. Ramos-Casals (3) : "L'utilisation du big data a permis de détecter des connexions inédites dans les maladies auto-immunes" (encadré 1). On parle d'ailleurs de sérendipité^[1] pour désigner le fait d'être prêt à accepter une découverte fortuite, voire organiser la réflexion scientifique pour stimuler cette ouverture d'analyse.

Le big data se fonde sur 3 sources (figure 1).

Points forts⁺

- » Le big data est une discipline de l'informatique consistant à exploiter des données brutes, en très grand nombre et rapidement, afin d'en tirer une information exploitable.
- » Cette discipline se développe rapidement, notamment en médecine, suite à l'apparition des bases de données publiques ouvertes (*open data*) et des objets connectés.
- » Le big data est possible grâce aux progrès récents en capacité de calcul mais surtout en intelligence artificielle.
- » Des premiers cas concrets en médecine sont disponibles et de forts potentiels sont identifiés.
- » Les conséquences sur la pratique clinique et l'organisation du système de santé pourraient être importantes, notamment en raison de la place centrale de la donnée et, par là, de son premier producteur : le patient.

Mots-clés

Big data
E-santé
Statistiques
Objets connectés
Open data

Exemple A. International : rhumatologie/médecine interne.

Avril 2015 : une équipe de médecins et de chercheurs de plusieurs pays (Espagne, États-Unis, Royaume-Uni, Israël) a utilisé de manière astucieuse le moteur de recherche de Google pour explorer PubMed (3). Après une étape humaine de filtre, l'analyse a été faite sur les résultats de 85 études pour un total de 394827 patients souffrant de maladies auto-immunes systémiques : syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus, maladie de Behçet, sarcoïdose, maladie de Horton, maladie de Kawasaki, etc.

Des résultats variés en termes d'originalité furent trouvés :

- sex-ratio toutes pathologies auto-immunes confondues de l'analyse : 3 femmes pour 1 homme ;
- sex-ratio syndrome de Gougerot-Sjögren : 10 femmes pour 1 homme ;
- prédominance de la maladie de Kawasaki en Asie ;
- prédominance de la sarcoïdose en Europe, etc.

Les auteurs reconnaissent que la disparité des origines des bases est une source de biais – à terme gérable –, mais soulignent le potentiel de ce premier usage de l'outil grand public, disponible et puissant qu'est Google pour apporter un éclairage complémentaire en épidémiologie. **Les outils de big data en santé sont peut-être déjà là, autour de nous, mais juste employés à un autre usage pour l'instant.**

Exemple B. France : ophtalmologie.

Décembre 2015 : le laboratoire de traitement de l'information médicale de Bretagne (LaTIM, Inserm UMR 1101) a mis au point un nouvel algorithme (4). Cet algorithme permet de détecter toutes les anomalies possibles sur l'ensemble de la rétine d'un patient.

Quelle est l'originalité ? La machine a parcouru environ 100 000 images de rétines tout en consultant en parallèle les dossiers médicaux des patients concernés par ces clichés (réseau OPHDIAT de l'AP-HP). Et... **la machine a appris, ou plutôt déduit, les traits significatifs d'une rétine "malade", et ce, sans demander aux médecins de décrire les signes pathologiques à rechercher sur les clichés.** Ce sont les algorithmes dits *machine learning* ou *deep learning*. Il s'agit d'algorithmes auto-apprenants, et, ainsi, intelligents, diront certains.

Encadré 1. Exemples d'applications du big data en santé en 2015.

Highlights

» *Big data is a discipline in IT. It consists of exploiting raw data quickly and in very large mass, in order to obtain usable and valuable information.*

» *Big data is growing rapidly, particularly in medicine, following the rise of open public databases (open data) and connected objects.*

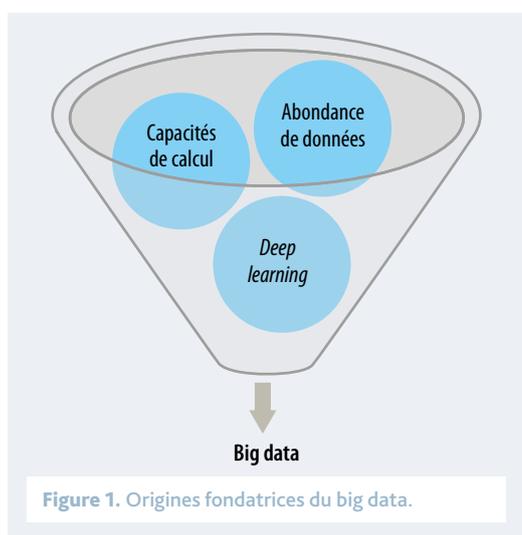
» *Big data is possible thanks to recent advances in computing capacity but especially in artificial intelligence.*

» *The first concrete cases in medicine are available and high potentials are identified.*

» *The impact on clinical practice and the organization of health systems could be significant - particularly due to the role of patients' data.*

Keywords

Big data
E-health
Statistics
Connected devices
Open data



Source n° 1 : l'abondance de données

Il ne peut y avoir de big data sans données en grande quantité (*tableau II, p. 142*) et surtout en grande variété. Fournir un annuaire téléphonique avec juste la ville, le nom et le téléphone à un système big data ne servirait pas à grand-chose. Il faut au big data des données avec à la fois beaucoup d'occurrences, mais surtout beaucoup de caractéristiques : liste des traitements, historique complet des antécédents, clichés radiographiques, etc.

Autre singularité du big data : l'aspect "données brutes", dans le sens où les systèmes traitant du big data n'obligent pas à préparer ou à normaliser les données. Ces systèmes sont nativement conçus pour gérer des informations provenant de plusieurs sources (*tableau III, p. 142*), voire imparfaites. Cela permet

Tableau II. Puissance et volumes.

Quantité	La quantité de données en e-santé double tous les 73 jours (L. Alexandre) 6 000 applications santé mobiles en 2010; 100 000 en 2013
Puissance	La capacité de traitement des ordinateurs double tous les 2 ans Les premiers succès de machines quantiques sont prouvés, avec une puissance 100 millions de fois supérieure à celle des processeurs actuels
Budgets	La plus grande société au monde en capitalisation boursière est Apple, et son bénéfice annuel lui permettrait d'acheter "cash" la société Ford (voitures), créée en 1903 5 des 10 premières sociétés mondiales en chiffre d'affaires sont dans l'informatique. Toutes les 5 ont des solutions en santé
Maturité	Apple fêtera ses 40 ans en 2016 Google fêtera ses 18 ans en 2016 Il y a 10 ans, aucune société d'informatique n'était dans les 10 plus grosses capitalisations boursières

Tableau III. Diversité des données "utilisables" en big data santé.

	Classiques
	Dossiers médicaux informatisés
	Données de biologie
	Remboursements de médicaments: molécule, dates, quantité
	Imagerie médicale
	Séquençage ADN (partiel ou total)
	Auto-évaluation par le patient à l'aide de scores (<i>Patient-Reported Outcome</i> [PRO])
	Objets connectés médicaux: glucomètre à aiguilles, etc.
	Objets connectés grand public: balance, capteur UV, podomètre, etc.
	Objets connectés médicaux en continu: glycémie, monitoring cardiaque, etc.
	Réseaux sociaux: heure de connexion, activité sociale, sommeil, symptômes
	GPS et montres connectées: activité physique et déplacements
	Carte de pollution des lieux habités
	Recherches sur Google: suivi de la progression d'une épidémie par les symptômes ou prédiction de cancer (5)
	Vidéos de visage: analyse des expressions d'humeur ou tension artérielle (6)
	Analyse des rédactions d'e-mails et de SMS: niveau d'éducation et niveau de stress
Niveau de revenus	
Listing de carte bleue: habitudes de consommation (alimentation)	
Les mêmes données mais... pour les parents du patient	
Inattendues	

donc de fusionner – aisément – plusieurs sources de données lors du traitement informatique, et donc d'accroître la puissance statistique. Cela n'est d'ailleurs possible que parce que le monde informatique a développé des outils (par exemple, MongoDB, Hadoop, etc.) permettant de stocker des données variées et non structurées et a cessé de voir – d'une manière un

peu monomaniac – le modèle "relationnel", et les bases de données éponymes, comme la solution à tout. Cette abondance de données procède de 2 circonstances distinctes :

➤ **L'accès à des bases de données volumineuses et riches de caractéristiques**

Il y a notamment celles détenues par les autorités publiques et "ouvertes" dans un esprit "open data" (initiative politique pour laisser le secteur privé imaginer de nouveaux services sur les données collectées et gérées par la personne publique: cadastre, consommation d'électricité, consommation de médicaments, etc.).

Il convient de remarquer, dans le domaine de la santé, l'initiative de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) [2] dans le cadre du programme Etalab, des "hackatons" (concours de développeurs informatiques), consistant à valoriser les données (anonymisées) issues de la base de données des remboursements de soins médicaux. C'est pour des raisons associées au big data qu'il y a une certaine pression pour accéder aux données du Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) [entrepôt regroupant sous la forme "pseudonymisée" toutes les prestations remboursées, avec le codage détaillé de la prestation, par l'ensemble des organismes gérant un régime de base d'assurance maladie]. L'accès à ces données permet de déduire pléthore de faits quant à l'évolution de l'état de santé et la consommation de médicaments, par exemple, et ce, notamment, à des fins de pharmacovigilance ou d'évaluation de la prise en charge après hospitalisation pour fracture de fragilité (7). Néanmoins, le risque de désanonymisation (retrouver l'identité du

[2] <https://www.etalab.gouv.fr/event/hackathon-damir-assurance-maladie-etalab>

patient par recoupements) est important ; l'accès est donc pour l'instant strictement réglementé (*encadré 2*).

► La production en masse de nouvelles données

Dans cette catégorie, nous trouverons aussi bien les données issues des capacités de séquençage de l'ADN que les flux continus issus des objets connectés (tensiomètre, balance, podomètre, seringue, capteur d'UV, tous connectés à Internet et stockant leurs données à distance en temps réel), dont le nombre, à ce jour, est établi à 15 milliards d'unités en circulation à l'échelle mondiale et devrait avoisiner les 80 à 100 milliards d'ici 2020 (10). Les objets connectés peuvent être une source d'informations précieuses pour le médecin, et pas seulement pour la recherche : par exemple, dans l'étude ActConnect (11), 200 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de spondyloarthrite portent un bracelet connecté mesurant le nombre de pas, minute par minute, ce qui permettra de détecter si des modèles de déplacement typiques (nombre de pas enchaînés, heure des premiers pas le matin, distance, vitesse de déplacement, etc.) sont caractéristiques d'une poussée inflammatoire. Cette analyse ne peut se faire sans des outils big data, pour la simple raison que, pour cette étude portant sur 200 patients pendant 3 mois, il faut traiter... 17 millions de points (200 patients × 16 h/j × 60 minutes × 90 jours), sans idée préconçue du modèle typique de déplacement pouvant caractériser un patient en poussée – si tant est qu'il y en ait un –, ni du lien temporel que celui-ci pourrait entretenir avec le moment de la poussée : changement de profil de marche quelques jours avant la poussée, changement pendant la poussée, changement après la poussée, etc.

Source n° 2 : les capacités de calcul

Outre le fait de traiter d'importants volumes, la capacité à les traiter vite, voire en temps réel, est une autre caractéristique du big data. Pour cela, des systèmes capables d'enchaîner très vite un grand nombre d'opérations, donc disposant d'une grande puissance de calcul, sont nécessaires. Depuis 1965, la loi de Moore (12) est parfaitement suivie par l'industrie informatique et a guidé ses plans de développement. C'est un principe simple qui a été respecté depuis plus de 50 ans : tous les 2 ans, la puissance de calcul des puces électroniques double (*tableau II*). Bien que promise à une fin proche (13), notamment par l'atteinte d'une limite physique

Chaque étude collecte ses propres données, et, jusqu'à récemment, il était difficile d'exploiter, dans une même analyse, les données d'autres études si ces dernières n'avaient pas été "désignées" pour cela. Les technologies big data permettent de traiter, dans une même analyse, des données hétérogènes avec un effort de normalisation et de standardisation nettement réduit par rapport aux outils traditionnels. La possibilité d'utiliser les données collectées par d'autres études est donc maintenant techniquement avérée.

De plus, il existe plusieurs initiatives politiques ou de recherche visant justement à rendre "libre" l'accès aux données des études, et ce, pour contribuer à un effort commun d'analyse complémentaire. Récemment, une polémique est née dans le *New England Journal of Medicine* (8), des auteurs qualifiant de "parasites" ce type de deuxièmes analyses. En effet, cela interroge la propriété intellectuelle et la notion d'auteur : qui doit être cité sur la publication relatant une nouvelle conclusion ? Celui qui a organisé la collecte de données et conduit l'étude originale (sachant qu'il peut y en avoir plusieurs) ou ceux qui en analysent à nouveau les données ultérieurement ? Par extension, on pourrait envisager aussi de citer les patients dont les données sont utilisées, mais c'est un autre débat. À titre d'exemple, c'est l'histoire vécue par des biologistes brésiliens en prise directe avec le virus Zika, qui ont partagé dans une base de données ouverte (Geobank) les caractéristiques génétiques du virus le 26 janvier 2016. Sans publier. La publication a été faite le 10 février dans le *New England Journal of Medicine*, par une équipe slovène... sans mention des biologistes brésiliens (9).

Encadré 2. Exploiter les données des autres : parasitage ou exigence scientifique ?

en termes de miniaturisation des processeurs (rapport taille de gravure en microns et dissipation thermique), cette loi a défini le développement des formidables puissances de calcul disponibles aujourd'hui.

Est-ce la fin de l'accroissement de la puissance ? Non. Projet fou il y a encore 20 ans, les premiers succès des systèmes quantiques sont en train d'arriver. Un ordinateur quantique ne repose plus sur l'électricité pour transmettre ses informations en interne, mais sur les propriétés quantiques des particules de matière. Google (encore !) a annoncé en décembre 2015 (14) le premier succès d'un ordinateur quantique, qui a accompli une série de calculs en un temps record. Le temps nécessaire pour réaliser la série de calculs sur un ordinateur courant du commerce (15) a été estimé à 10 000 ans. Cette série de calculs a pris 1 seconde sur le nouvel ordinateur quantique ! Bien sûr, il faudra encore quelques années pour que celui-ci soit en phase de commercialisation – le modèle actuel étant refroidi par de l'azote liquide... – mais le chemin industriel est ouvert. Rappelons-nous qu'un ordinateur d'une puissance équivalente à celle du smartphone qui est dans votre poche, il y a 40 ans environ, demandait une pièce de 40 m², pesait quelques tonnes et nécessitait à son chevet 10 ingénieurs pour le faire fonctionner (*encadré 3, p. 144*).

Un pas important pour la science a été franchi le 27 janvier 2016 avec la victoire d'une machine nommée AlphaGo, conçue par Google, sur un joueur (humain) de go. Cette victoire a été relatée dans la revue scientifique américaine *Nature* (16). En quoi est-ce un défi particulier ? Chaque joueur place des jetons, noirs ou blancs, sur les intersections d'un plateau de 19 cases de haut et 19 cases de large. Pour gagner des points, il faut encercler des pions adverses ou des espaces vides. Combien de combinaisons ? $10e170$ (1 suivi de 170 zéros). À titre de comparaison, on estime que l'univers connu est composé de bien moins d'atomes (seulement $10e80$). Et les échecs ? $10e47$. Donc, chercher à calculer tous les coups est impossible. Aussi, plutôt que de calculer chaque possibilité pour chaque coup, la machine a utilisé un réseau de neurones artificiels. L'intérêt, c'est que le programme a ainsi la capacité d'apprendre à force de voir ou de faire une tâche. Le logiciel a analysé plus de 30 millions de mouvements d'experts du jeu de go lors de parties. Comme si cela ne suffisait pas, en jouant des milliers de parties contre lui-même, le logiciel a réussi à créer des stratégies différentes - l'auto-apprentissage n'étant pas que l'observation de l'autre, mais aussi l'observation de soi-même. La machine est ainsi capable d'observer en toute impartialité son deuxième moi, qui, lui, joue... comme un humain.

Passer du jeu de go à la simulation de l'effet d'une substance médicamenteuse ou au fonctionnement d'un organe, voire du corps entier, demandera encore des années de travail, mais la voie est ouverte dans la capacité à aborder avec l'informatique des situations avec "intelligence" et "agilité" et non juste par des raisonnements manichéens, ou binaires, pour être précis. Pour un ordinateur, le monde n'est plus juste noir ou blanc, 0 ou 1 : désormais, il s'apprend et se déduit.

Encadré 3. Le jeu de go dans la revue *Nature*.

Source n° 3 : le *deep learning* et les *learning machines*

Le *deep learning* et les *learning machines* sont des programmes et algorithmes d'intelligence artificielle qui ont la capacité d'apprendre et d'évoluer. C'est un Français, titulaire d'une chaire au Collège de France depuis février 2016, qui est l'un des principaux contributeurs de ces algorithmes : Yann LeCun. Son employeur actuel ? Facebook... CQFD. En effet, Google et Facebook sont les 2 entreprises les plus actives dans le domaine de l'intelligence artificielle et du *deep learning*.

Impacts attendus en médecine

Le big data a la même caractéristique que toutes les innovations dans le domaine de l'e-santé : personne ne sait ce qu'il en sera dans 3 ans. Aussi, les quelques cas d'utilisations recensés ici sont par nature non exhaustifs (figure 2).

Aide au diagnostic complexe

Dans ce domaine, IBM a une solution nommée Watson (17), déjà utilisée dans quelques services d'oncologie aux États-Unis. Le principe est de déterminer le diagnostic le plus précis pour un patient, voire d'être apte à déterminer les meilleures options de traitement, en fonction de plusieurs sources

bibliographiques (environ 12 millions de pages lues par la machine), et ce, presque en temps réel. L'outil ne vient pas remplacer le médecin oncologue, mais l'aider, l'assister en lui apportant une vision statistique pour l'aider à réaliser son diagnostic. D'ailleurs, accepter qu'une machine fasse l'analyse de la situation scientifique d'une situation clinique ne pourrait-il pas être une formidable opportunité de passer plus de temps, par exemple, à expliquer le traitement aux patients ?

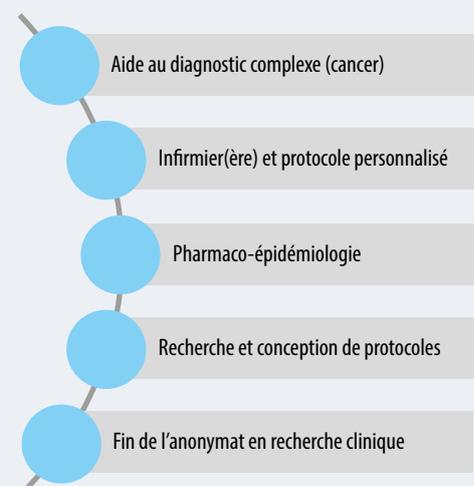


Figure 2. Quelques impacts du big data en santé.

Infirmiers(ères) et protocole personnalisé

Les contraintes économiques sur les systèmes de soins laissent à penser que cette utilisation va être très bientôt suivie avec beaucoup d'attention. Le principe est de déterminer – en fonction d'un protocole qui fixe les limites de la littérature, des dossiers médicaux des autres patients, du dossier médical du patient concerné et de signes cliniques nouveaux (par exemple, décompensation brutale) – quelle serait la meilleure attitude à avoir pour un(e) infirmier(ère) au chevet du patient (18). L'objectif étant d'éviter le recours systématique à un médecin, mais aussi de permettre à l'infirmier(ère) de prendre une décision en temps réel et dans le cadre d'un protocole finement adapté au patient.

Pharmaco-épidémiologie

Les défis de la pharmacovigilance sont, pour beaucoup, dans la surveillance en vraie vie des médicaments, et ce, autant pour déterminer de potentiels effets indésirables, voire capter des signaux faibles, que peut-être et surtout pour déterminer les meilleurs cas d'utilisation. Ce dernier point devrait être le plus utilisé en big data. En effet, sachant que les politiques de remboursement en fonction de l'efficacité d'une thérapie commencent à être mises en place (même en France), déterminer les profils des patients les plus à même de tirer un bénéfice d'une thérapie est un sujet suivi avec grand intérêt par un grand nombre d'industriels. L'application immédiate et suivante consistera à aider, lors du choix thérapeutique, à simuler le devenir du patient à 5 ans ou 10 ans, en fonction du traitement A ou du traitement B, en intégrant sa situation personnelle et singulière.

Recherche et conception de protocoles

Comme brièvement vu précédemment, le big data change le rapport aux statistiques et à la manière de collecter la donnée. Aujourd'hui, l'analyse statistique qui sera faite en aval d'une étude, pour permettre de tester une hypothèse, pilote en amont, lors du design de l'étude et des cahiers d'observation (*case report forms* [CRF]), la collecte des données. Avec le big data, cette contrainte et réduction peut disparaître, ou être tout du moins significativement amoindrie. Parfois, par crainte d'une analyse excessivement complexe, des promoteurs pouvaient être amenés à renoncer à

une donnée. Désormais, avec le big data, toutes les données "sont bonnes à collecter", et le système s'en servira. Néanmoins, la quantité de données à gérer requiert des changements d'outils, voire de compétences. La temporalité pourrait aussi changer, en ce sens qu'aujourd'hui – tant pour des raisons matérielles que de préservation de l'expérience – l'analyse se fait à la fin de l'étude. Avec le big data, les conclusions et les corrélations s'affinent en temps réel pendant le suivi et pourraient peut-être, par là même, se traduire en des services pour augmenter l'adhésion des patients et des investigateurs, notamment dans les cohortes longues.

Fin de l'anonymat et impact sur la compétitivité de la recherche clinique

Le principe de protection de la vie privée en recherche est l'anonymisation des données. Mais qu'est-ce qu'une donnée anonyme ? Une donnée qui ne permet pas de remonter à la personne identifiée. Or, en croisant de plus en plus de bases, en allant à des données de plus en plus intimes, on ne peut que réidentifier les personnes (19). En l'absence d'une clarification du cadre réglementaire, soit l'on conduira des études censées porter sur des données anonymisées, mais ce ne sera qu'une duperie intellectuelle entendue, soit le législateur bloquera les études utilisant "trop de données", et, dans ce cas, la France sera pénalisée dans sa compétitivité en termes de recherche clinique utilisant du big data.

Réflexions

Le big data est une véritable révolution dans notre manière d'aborder la science, la valeur de la cause versus la corrélation et le rôle des données.

Cela amène 2 questions de fond, spécifiques à la médecine :

➤ Si une machine détermine des liens de corrélation, mais sans que la science (biologie, physiopathologie, etc.) ne puisse expliquer la causalité – à ce jour –, que doit-on faire en tant que praticien ? Prendre une décision thérapeutique sans comprendre son "pourquoi" est-il acceptable ? Au niveau systémique, convient-il de revoir les politiques de santé publique en fonction d'un modèle dont la donnée est le centre et, par là, d'un rapport au patient totalement différent ?

➤ L'évolution d'un état de santé est par essence multifactorielle. Si les données et leur analyse deviennent la nouvelle norme, quelle quantité de

données faut-il pour être exact ? Si chaque nouvelle donnée peut bouleverser les résultats précédents, quand obtient-on une situation stable ? N'est-on pas en train d'observer la naissance de l'obsolescence de nos connaissances à un rythme peu serein pour ceux que l'on a à soigner ?

Conclusion

► Les visions prophétiques prédisant la fin du médecin, remplacé par des "algorithmes" et des ordinateurs, sont en perte de popularité, et, outre une "technophilie" naïve, elles oublient que, quand une machine fait l'analyse scientifique d'une situation clinique, c'est une formidable opportunité pour le praticien de passer plus de temps à expliquer le traitement aux patients et à les motiver à y adhérer.

► Dans les prochains mois ou années, toutes les études auront plusieurs millions de données à intégrer à leur analyse. Elles pourront (devront) intégrer les données d'autres études antérieures. L'impact, en termes d'outils d'analyse et de pratiques vis-à-vis des statistiques, sera majeur. Aujourd'hui, ce sont plutôt des pratiques de recherche clinique, mais dès que les modèles seront éprouvés, ils serviront à des outils pour un usage en routine.

► Le big data va changer la valeur de la donnée en médecine. La plus importante source de données – en termes de volume – étant le patient lui-même et la scrutation de son environnement, les données issues du patient (données des objets connectés, PRO, etc.) pourraient devenir le flux principal qui nourrira les systèmes de big data à usage médical à l'avenir, et par là, probablement les choix en termes de santé publique. ■

L'auteur déclare être fondateur d'e-health services (Sanoia), éditeur de solutions en e-santé, et ex-salarié de IBM software et Microsoft.

Références bibliographiques

1. Ducruet C. Quand la Big Pharma rencontre le Big Data. Les Échos, 29 septembre 2015. www.lesechos.fr/idees-debats/editions-analyses/021342437412-quand-la-big-pharma-rencontre-le-big-data-1160280.php
2. Béranger J. Les Big Data et l'éthique. Volume 2. Le cas de la dataspère médicale. Londres : ISTE Editions, 2016:314 p.
3. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimm Rev* 2015;14(8):670-9.
4. Queller G, Lamard M, Erginay A et al. Automatic detection of referral patients due to retinal pathologies through data mining. *Med Image Anal* 2015;29:47-64.
5. Paparrizos J, White RW, Horvitz E. Screening for Pancreatic Adenocarcinoma Using Signals From Web Search Logs: Feasibility Study and Results. *J Oncol Pract* 2016 June 7. [Epub ahead of print]
6. Verkruysse W, Bartula M, Bresch E, Rocque M, Meftah M, Kirenko I. Calibration of Contactless Pulse Oximetry. *Anesth Analg* 2016 May 31. [Epub ahead of print].
7. Thomas T, Gabach P, Buchon D et al. Évaluation de la prise en charge avant et après hospitalisation pour fracture de fragilité en France à partir des données de la base SNIIRAM. 28^e Congrès français de rhumatologie, abstr. O.116, Paris, 2015.
8. Frellick M. NEJM Editor Backtracks on Data-Sharing 'Parasites' Editorial. 26 janvier 2016. www.medscape.com/viewarticle/857756
9. Callaway E. Zika-microcephaly paper sparks data-sharing confusion. *Nature* 2016. www.nature.com/news/zika-microcephaly-paper-sparks-data-sharing-confusion-1.19367
10. Conseil national de l'Ordre des médecins. Santé connectée : de la e-santé à la santé connectée. Le Livre Blanc du Conseil national de l'Ordre des médecins. Janvier 2015:36 p.
11. Gossec L, Jacquemin C, Servy H. ActConnect. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis or axial spondyloarthritis: measures through a connected device (activity tracker), correlation with perceived disease activity (flares) and acceptability over 3 months: the actconnect study. 2016.
12. Moore GE. Cramming more components onto integrated circuits. *Electronics Magazine* 1965;38(8):114-7.
13. Waldrop MM. The chips are down for Moore's law. *Nature* 2016;530(7589):144-7.
14. Simonite T. Google's Quantum Dream Machine. *MIT Technology Review* 18 décembre 2015. www.technologyreview.com/s/544421/googles-quantum-dream-machine/
15. Marchand L. Google présente son ordinateur quantique, 100 millions de fois plus rapide qu'un ordinateur classique. Les Échos, 10 décembre 2015. www.lesechos.fr/tech-medias/hightech/021548110969-google-presente-son-ordinateur-quantique-100-millions-de-fois-plus-rapide-quun-ordinateur-classique-1183459.php
16. Gibney E. Google AI algorithm masters ancient game of Go. *Nature* 2016;529(7587):445-6.
17. IBM. IBM Watson for Oncology. www.ibm.com/smarterplanet/us/en/ibmwatson/watson-oncology.html
18. HIMSS. Using Big Data to Improve the Quality of Care and Outcomes. 17 février 2015.
19. Gorce G, Pillet F. Rapport d'information n° 469 (2013-2014). La protection des données personnelles dans l'open data : une exigence et une opportunité. 16 avril 2014. www.senat.fr/rap/r13-469/r13-4697.html

AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef. Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier.

La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors),
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publiédactionnels en marge des articles scientifiques.

imurelTM

azathioprine

Traitement des maladies dysimmunitaires



PR-IMU-012-03/17 - 17/04/64841852/PN/001 - Avril 2017

Transplantation d'organes : prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs. **Maladies dysimmunitaires** : Traitement du lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite auto-immune, (à l'exclusion des maladies virales), purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, vascularites systémiques (à l'exception des maladies virales), pemphigus. IMUREL est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes.

Traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales : (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire.

IMUREL 50 mg (IV) est utilisé lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser la voie orale.



Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.

Les RCP sont disponibles sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php> ou en flashant ce QR code avec votre smartphone.

H.A.C. Pharma

Tél : 02 31 47 92 46 - E-mail : medical@hacpharma.com