



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

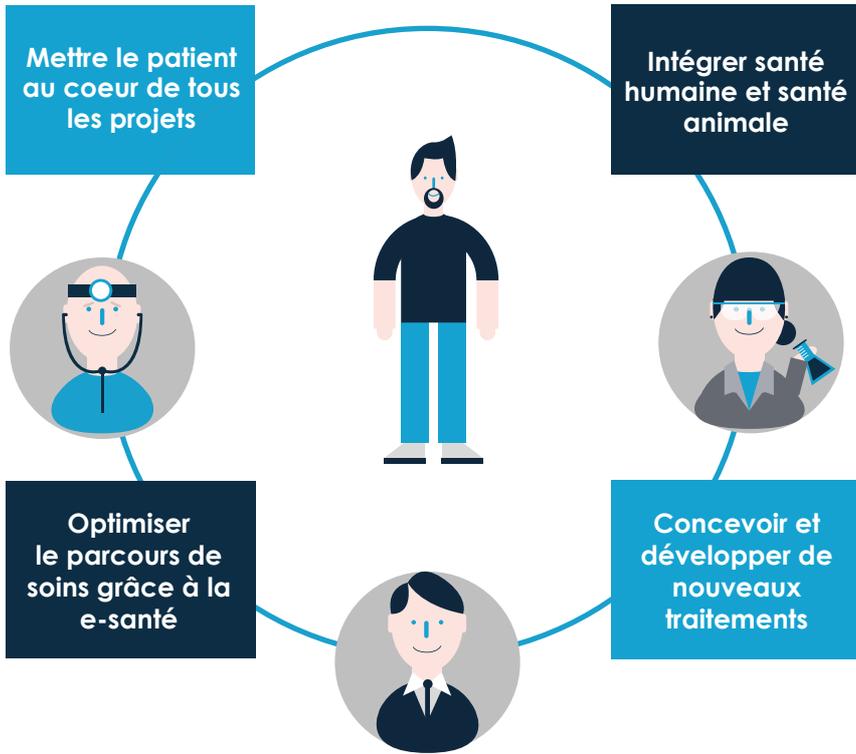


MAL DE DOS 1ÈRE CAUSE D'INCAPACITÉ DANS LE MONDE



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



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		

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

JUIN 2018

..... 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 Courbevoix 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 ICMJ

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.

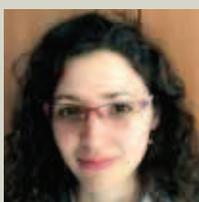
© février 1987 - EDIMARK SAS - Dépôt légal : à parution.

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

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.

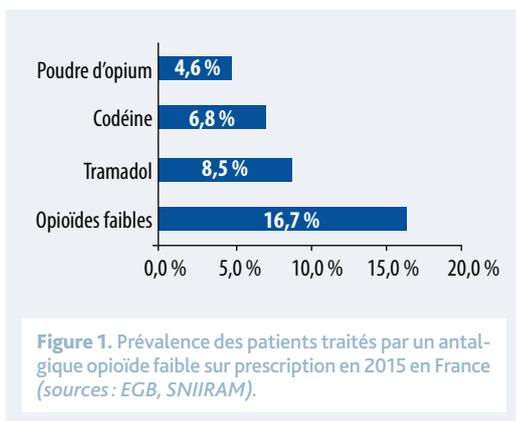
Résumé

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

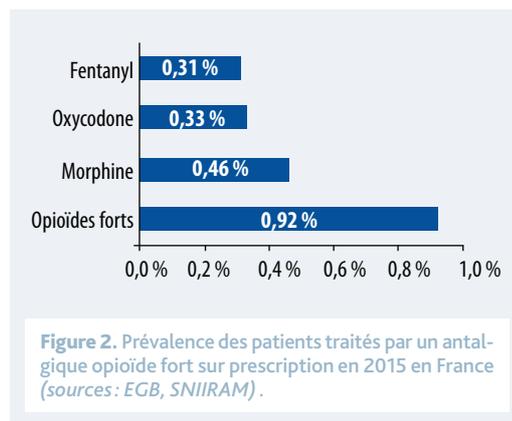


du marché du dextropropoxyphène, en 2011. En effet, celui-ci était le premier antalgique opioïde faible prescrit, représentant 76,4 % des cas de patients traités par un antalgique opioïde faible en 2004, soit environ 14 % des Français par an jusqu'en 2008. Cette diminution n'a pas été totalement compensée 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

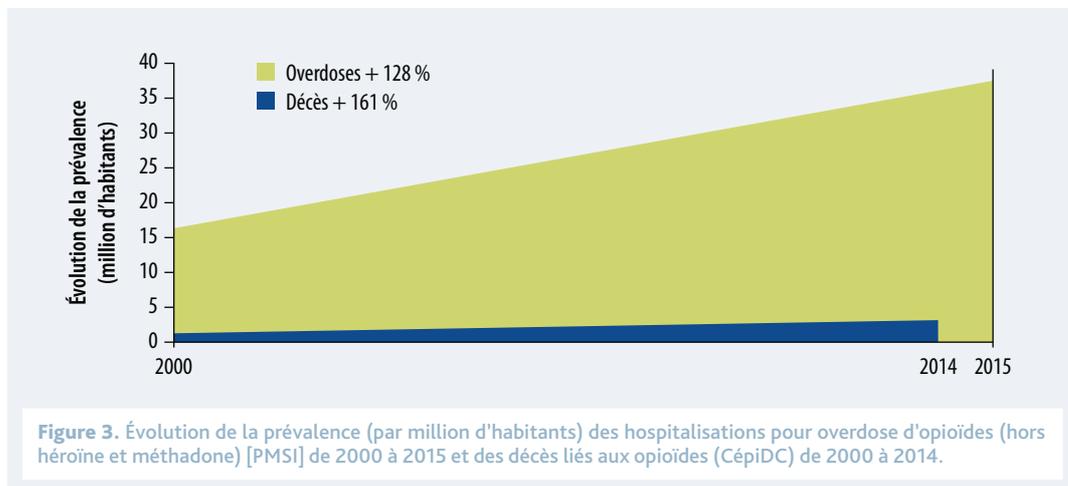
US national data demonstrate an opioid misuse and overdose epidemic. Using a retrospective analysis of serial cross-sectional data from a nationally representative sample of the French Claims database, the exhaustive nationwide hospital discharge database and the national mortality registry, we describe 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. *Thérapie* 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.