



le courrier du spécialiste

lettre

DU PHARMACOLOGUE®

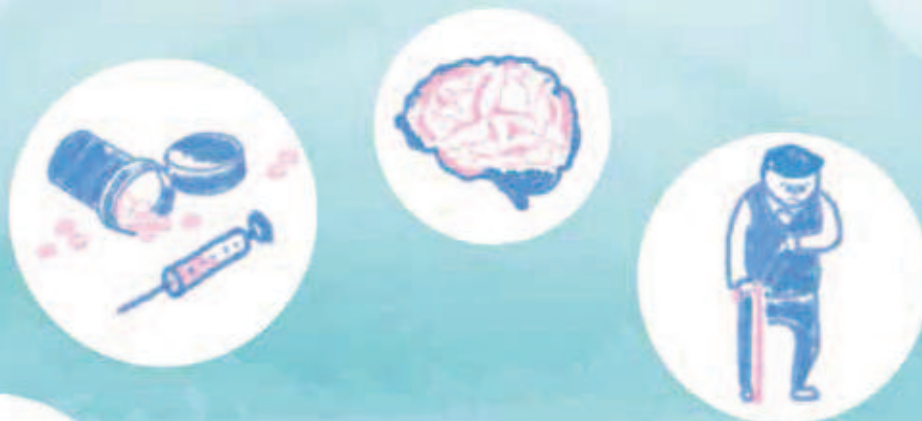
Ce numéro est publié en partenariat avec :



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

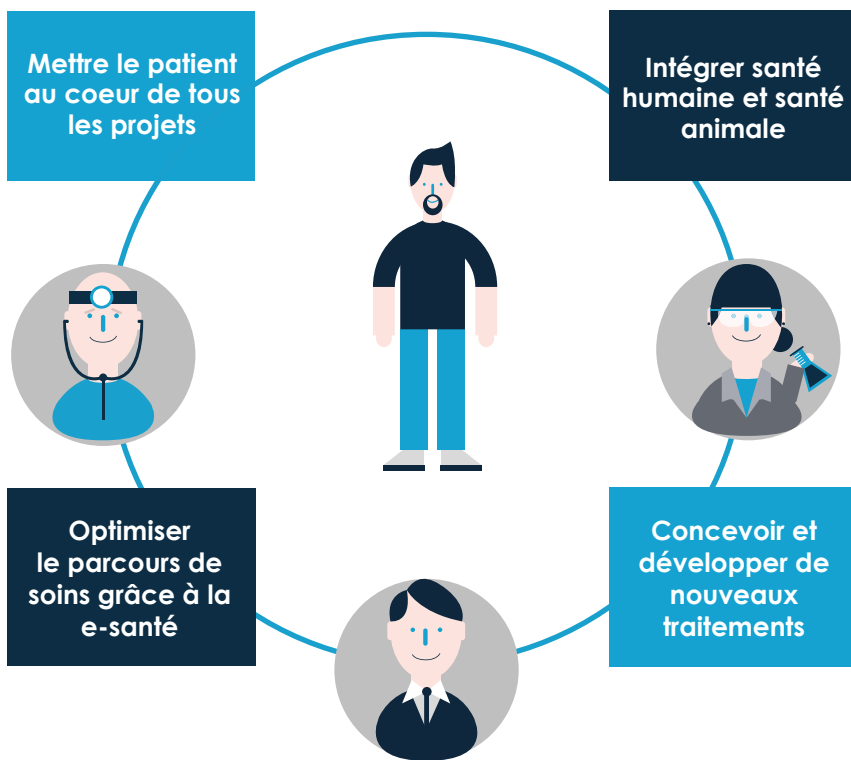


MAL DE DOS
1^{ÈRE} CAUSE D'INCAPACITÉ DANS LE MONDE



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 Courbevoie 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 Cormeilles-en-Vexin

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

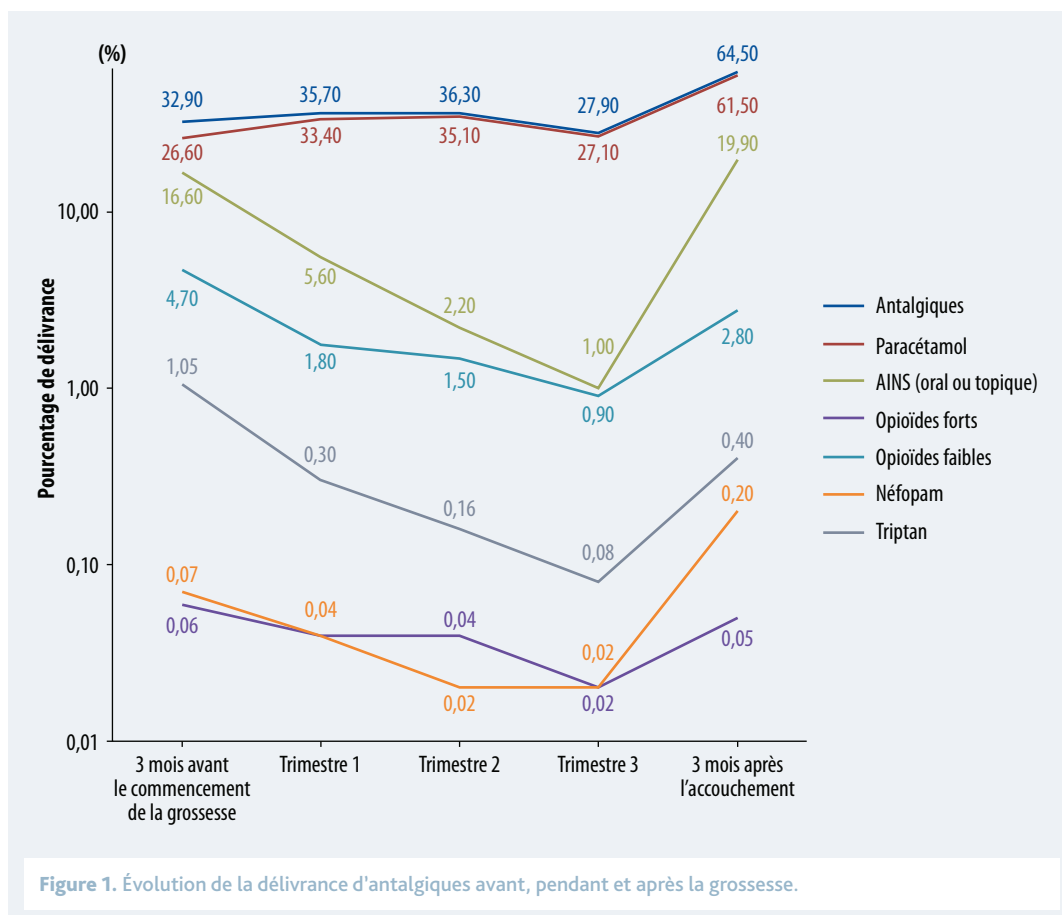


Figure 1. Évolution de la délivrance d'antalgiques avant, pendant et après la grossesse.

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,

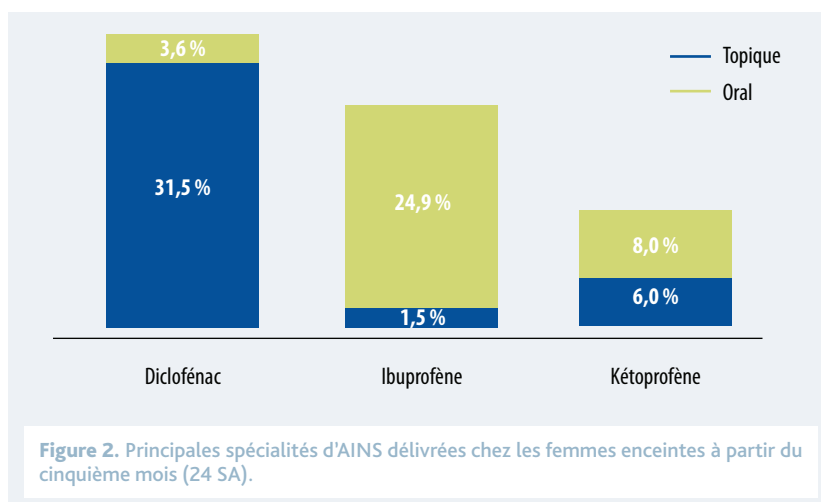
26 % d'ibuprofène et 14 % de kétoprofène. Enfin, parmi ces 278 patientes potentiellement exposées, 88,4 % ont obtenu au moins 1 délivrance ; 9,2 % en ont obtenu 2 ; 2,2 % en ont obtenu 3, et, enfin, 0,4 % en ont obtenu 4 (figure 2).

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



patientte 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, Mairot 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).