



le courrier du spécialiste

lettre

DU PHARMACOLOGUE®

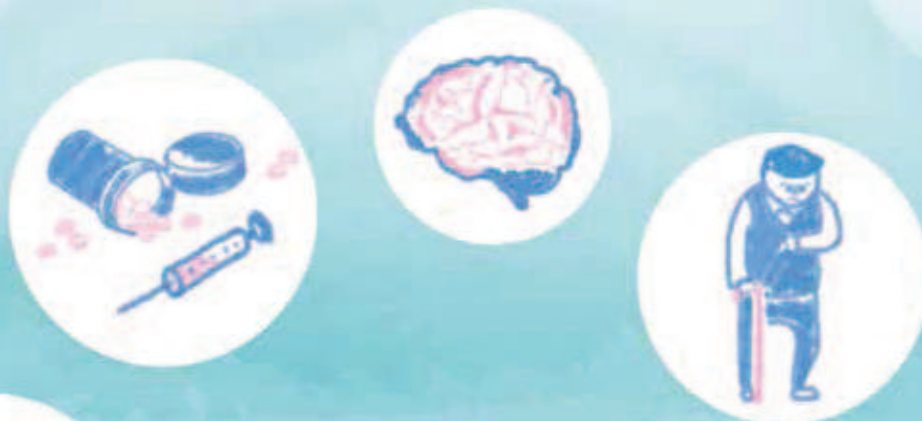
Ce numéro est publié en partenariat avec :



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

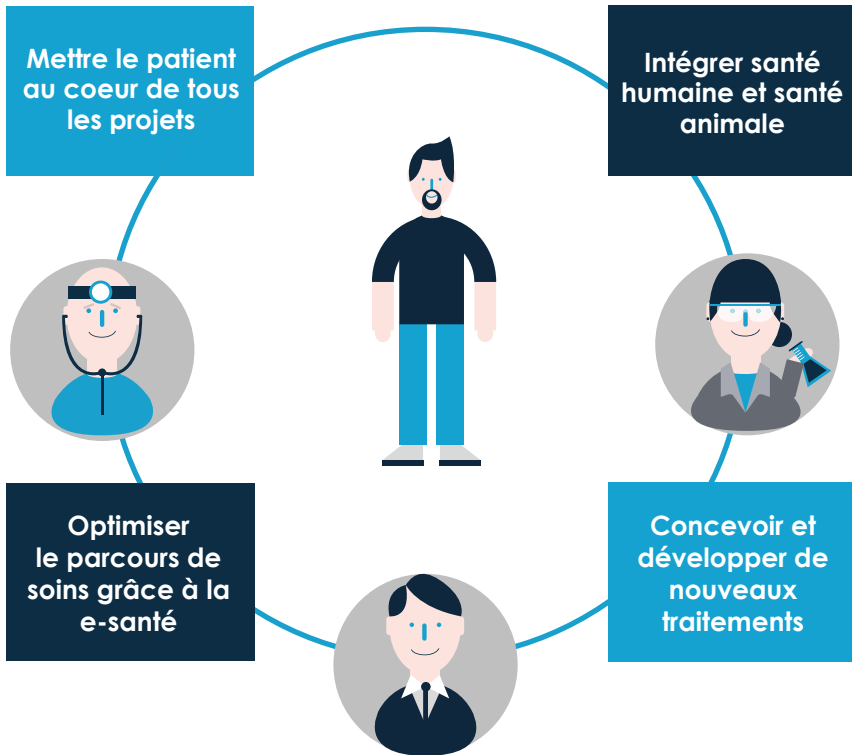


MAL DE DOS
1^{ÈRE} CAUSE D'INCAPACITÉ DANS LE MONDE



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.

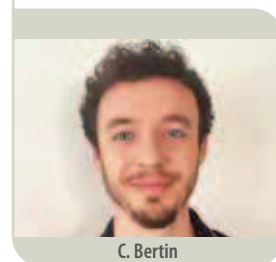
© février 1987 - EDIMARK SAS - Dépôt légal : à parution.

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

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.

Mots-clés

Morphine
Mésusage
Addiction
Overdose

Résumé

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 = 1075)	Buprénorphine (n = 20 834)	Méthadone (n = 9778)
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

1. 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.
2. 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.
3. Cadet-Tairou A, Gandilhon M. L'usage de sulfate de morphine par les usagers de drogues en France: tendances récentes 2012-2013. OFDT, 2014.
4. Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Toufik A, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2005 – Septième rapport national du dispositif TREND. OFDT, 2007.
5. 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.
6. 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.
7. Fareed A, Stout S, Casarella J, Vayalapalli S, Cox J, Drexler K. Illicit opioid intoxication: diagnosis and treatment. *Subst Abuse* 2011;5:17-25.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Sansone RA, Sansone LA. Doctor shopping. *Innov Clin Neurosci* 2012;9(11-12):42-6.
13. Peirce GL, Smith MJ, Abate MA, Halverson J. Doctor and pharmacy shopping for controlled substances. *Med Care* 2012;50(6):494-500.
14. 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.
15. Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL. Effect of abuse-deterrent formulation of OxyContin. *N Engl J Med* 2012;367(2):187-9.