



le courrier du spécialiste

lettre

DU PHARMACOLOGUE®

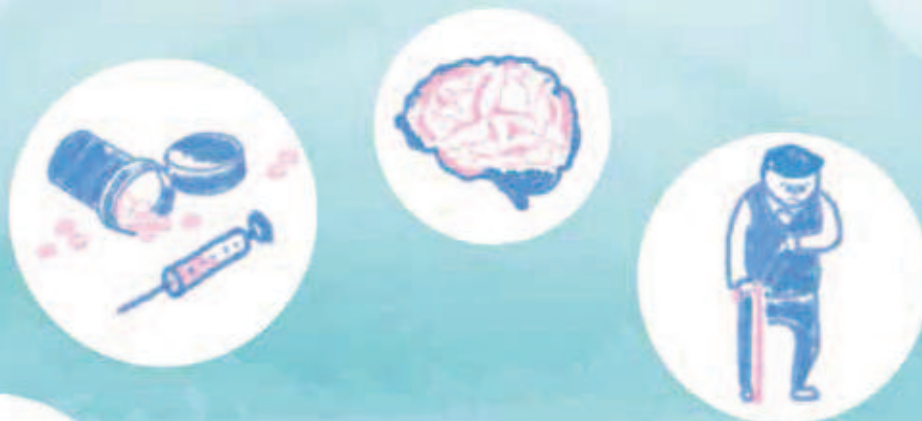
Ce numéro est publié en partenariat avec :



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

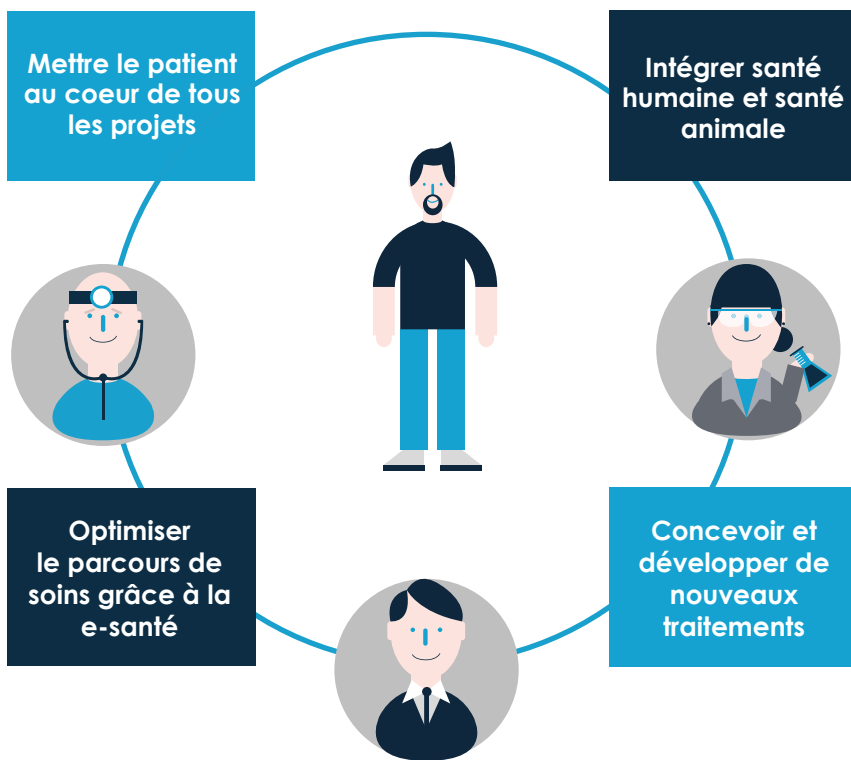


MAL DE DOS
1^{ÈRE} CAUSE D'INCAPACITÉ DANS LE MONDE



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

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 opiophobie 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 ; IC_{95} : 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 opiophobia 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 < 0,000 1), notamment plus de paracétamol (48,0 versus 29,1 % ; p < 0,000 1), plus d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (35,8 versus 20,7 % ; p < 0,000 1) et de néfopam (1,6 versus 0,4 % ; p < 0,000 1).

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.