



HAL
open science

Crise des opioïdes à travers le monde : une étude exploratoire à partir de la base de pharmacovigilance de l’OMS

Marion Robert

► To cite this version:

Marion Robert. Crise des opioïdes à travers le monde : une étude exploratoire à partir de la base de pharmacovigilance de l’OMS. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03836827

HAL Id: dumas-03836827

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03836827v1>

Submitted on 2 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année : 2021

**CRISE DES OPIOÏDES À TRAVERS LE MONDE : UNE ÉTUDE
EXPLORATOIRE À PARTIR DE LA BASE DE PHARMACOVIGILANCE
DE L'OMS**

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIÈRE - PRATIQUE ET RECHERCHE
TENANT LIEU DE

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Mme Marion ROBERT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 29/10/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

Madame le Docteur Christine DEMEILLIERS

Membres :

Monsieur le Docteur Bruno REVOL (directeur de thèse)

Madame le Docteur Prudence GIBERT

Madame le Docteur Emilie JOUANJUS

Monsieur le Docteur Michel MALLARET

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2020 / 2021

Doyen de la Faculté - **Pr. Michel SEVE**
Vice-Doyen et Directrice des Etudes - **Mme Christine DEMEILLIERS**
Vice-Doyen Recherche – **Pr. Walid RACHIDI**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	TELEPHONE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	04 76 63 74 73	oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	04 76 76 54 96	oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 76 04 10 10 / 04 76 04 10 02	
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	04 56 52 00 92	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	04 76 63 58 20 / 06 75 55 35 01	
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	04 76 76 54 97	oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	04 76 63 71 08	
MAST	BELLET	BEATRICE	-		
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 12	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 11 / 06 17 35 77 65	
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823		
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	04 38 78 56 01 / 04 76 63 74 73 / 06 37 51 20 74	
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	04 76 63 74 75	
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	04 57 42 87 41	oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	06 32 39 37 65	oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN			
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 76 63 74 72 / 06 88 16 54 43	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	04 76 76 54 97 (CHU) / 04 76 54 94 66 (IAB)	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG		
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 01	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 99	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	04 76 63 74 39	oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	06 74 88 07 26	
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 17	
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	06 80 23 45 34	
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 76 63 71 38	oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	04 76 76 72 01	oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	06 15 11 79 97	

Mise à jour le 12/10/2020 Sana HACHANI

MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	04 57 42 85 19	oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042		oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	04 76 76 71 66	oui
PRCE	FITE	ANDREE	-	06 33 79 01 95	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	04 76 76 54 90	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	04 76 63 53 19	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	04 76 76 56 04	oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 01	oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 74 58 / 06 33 12 90 73	
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	04 76 63 75 63 / 06 33 48 97 10	oui
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	06 62 11 37 04	
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 05	
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 97	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	04 76 76 78 86	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	06 30 36 62 56 / 04 76 63 57 36	oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 76 04 10 10	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	04 76 63 75 18	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 75 17	oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039		
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	04 76 63 74 39	oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 56 52 00 95	oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-		
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553		
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042		
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	04 76 51 44 90	oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	04 76 76 54 87	
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	04 76 63 54 41	oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 21	oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 97	
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	07 86 11 77 53 /04 76 63 53 13	oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 95	oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 04	oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS	04 76 76 79 54	
PU	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA	04 38 78 50 11	oui
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	06 85 92 00 79	oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	06 71 11 49 20	oui

Mise à jour le 12/10/2020 Sana HACHANI

PAST	RIEU	ISABELLE	-	-	
Professeure Émérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	04 76 63 71 31	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055	04 76 63 71 72	oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52.94	
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	04 57 42 85 64	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	04 57 42 86 60	
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 94	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	04 76 63 53 00	
Professeur Émérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	-	-	oui

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 12/10/2020 Sana HACHANI

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes ayant permis la réalisation de ce travail concluant mes études et particulièrement,

Les membres du jury,

A Madame le **Docteur Christine Demeillers**, vice-doyenne et directrice des études, de me faire l'honneur de présider cette thèse. Veuillez croire à mon profond respect et à ma gratitude.

A Madame le **Docteur Emilie Jouanjus**, merci de me faire l'honneur de juger ce travail et de l'intérêt que vous y porterez.

A Monsieur le **Docteur Michel Mallaret** de me faire l'honneur de participer à ce jury et d'évaluer mon travail.

A Madame le **Docteur Prudence Gibert** qui m'a vu évoluer tout au long de mon internat, de me faire l'honneur de participer à ce jury. Merci pour ton enseignement, pour ta gentillesse, ta disponibilité et ton soutien.

A mon directeur de thèse, le **Docteur Bruno Revol**, que je remercie pour m'avoir donné ce sujet passionnant et fait l'honneur d'encadrer cette thèse. Un immense merci pour ton aide précieuse, pour ta patience, ta confiance, ton humour, pour ce que tu m'as fait découvrir et appris, d'avoir écouté mes doutes et encouragé ma réflexion. Tu as été d'un soutien sans faille tout au long de ce travail, toujours dans la bonne humeur et la bienveillance. Je t'adresse ma plus sincère reconnaissance.

Les équipes qui m'ont accueillie en stage,

Je tiens à remercier l'équipe de la pharmacie de **Saint-Etienne**, aux préparateurs, aux magasiniers, aux coursiers, aux pharmaciens de la **PUI du CHU de Grenoble** pour leur accueil et ce qu'ils m'ont appris. A l'équipe des **essais cliniques**, avec qui on a passé un semestre chamboulé par une crise sanitaire épuisante et stressante, mais qui nous a permis de nous rapprocher et de nous soutenir.

A l'équipe de choc de la **Clinique Mutualiste**, aux préparateurs, aux magasiniers, Steph, Virginie, Anne-Laure, Marion, et Dorothée pour m'avoir accueilli dans votre service, pour m'avoir tant apporté, appris, vous êtes des sources d'inspiration. Je n'oublierai pas ce merveilleux semestre à vos côtés.

A l'équipe de la **Pharmacovigilance**, au Professeur Jean-Luc Cracowski pour m'avoir accueilli dans son service, Adeline, Murielle, Charles, Marion, Nathalie, Justine, Bruno, merci pour ce dernier semestre des plus agréables et rempli d'expériences inoubliables, je n'oublierai pas votre bienveillance et votre bonne humeur.

A mes amis et ma famille,

A Vincent, Marianne, Manon, Mathilde, Magalie, Déborah, Camille, Nathan, Quentin, Thomas, Paypay, pour tous les beaux moments partagés et ceux à venir. A celles et ceux que j'ai rencontré pendant mon internat : à l'équipe d'internat du deuxième semestre, Benoit, Antoine, Thibault, Elise, Florentin, Alexis, Anaëlle, Olivier, et aussi aux cuisiniers et au personnel de l'internat, un grand merci à Eric et aux autres, merci pour ce que vous faites et votre bonne humeur. A Sacha, Pauline, Marianne, Cordélia, Marie, Manon, Emmanuelle, Othilie, Isa, Lucie, Agathe, Marie, Pauline, Quentin et à tous les co-internes que j'ai rencontré pendant l'internat.

A Aurélie, mon acolyte de randos, de cueillette de myrtilles et d'escalade, un grand merci pour ton soutien au cours de ces derniers mois.

A Cécile, pour cette belle rencontre à la Mut', merci pour ta bonne humeur, ton enthousiasme, tes bons conseils, ton ouverture d'esprit et ta force qui est source d'inspiration.

A la coloc de la Tronche, quel bonheur d'être arrivée dans cette coloc. Odran, merci pour tes bons petits plats mais surtout pour ton soutien et ta bienveillance. Lorena, merci d'être à mes côtés avec tant de douceur et d'équilibre, pour tes mots toujours rassurants et motivants.

A nos poules, Sérotonine, Dopamine, Capt'aine, Polpetta merci pour les œufs !!!

A ma belle-famille, Nico, Eric et Rosemay, merci pour votre soutien et votre gentillesse.

A Jules, merci pour ton aide, pour notre entre-aide au cours de ces derniers mois, semaines difficiles, je mesure la chance de t'avoir rencontré, et je suis heureuse de l'avenir qui nous attend.

A mes parents, merci pour votre amour, d'avoir toujours cru en moi, pour vos encouragements, pour tout ce que vous m'avez apporté, vous qui m'avez permis d'aller au bout de ces études et de m'avoir permis de devenir celle que je suis, j'espère vous avoir rendu fiers.

Enfin, à toi Lucie, ma grande sœur remplie de bienveillance, de tendresse, de joie, merci de prendre soin de moi sans relâche, merci pour tout l'amour et le bonheur que tu m'apporte.

*« Impose ta chance, serre ton bonheur et va vers ton risque. À te regarder, ils s'habitueront »
(René Char)*

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION.....	10
1. Pharmacovigilance, addictovigilance et pharmaco-épidémiologie.....	11
1.1 Définitions.....	11
1.2 Outils.....	14
2. La crise des opioïdes	18
2.1 Définitions.....	18
2.2 La douleur	20
2.3 La situation aux États-Unis.....	21
2.4 La situation en France	23
CONTEXTE ET OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE.....	26
OPIOID EPIDEMIC A WORLDWIDE EXPLORATORY STUDY USING THE WHO PHARMACOVIGILANCE DATABASE	27
Abstract.....	27
Abbreviations.....	28
1. Introduction	29
2. Materials and Methods	31
3. Results	32
4. Discussion.....	34
DISCUSSION	38
CONCLUSION	41
BIBLIOGRAPHIE	43

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Exemple de résultat d'une analyse de clusters sous forme de dendrogramme.

Figure 2 : Evolution de la part (%) des antalgiques opioïdes dans les notifications spontanées de cas d'usage problématique rapportées au réseau français d'addictovigilance.

Figure 3 : Répartition d'utilisation des antalgiques dans 7 pays européens en 2015.

Figure 4 : Combined representation of disproportionality analysis (monochrome heatmap of IC_{0005} values) and hierarchical cluster analysis (dendrogram) for opioid abuse and dependence by country.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADR	Adverse Drug Reaction
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AERS	Adverse event reporting system
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BCPNN	Bayesian Confidence Propagation Neural Network
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CEIP-A	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CIM	Classification Internationale des Maladies
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DEA	Drug Enforcement Administration
EMA	Agence Européenne des Médicaments
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Information component
ICSRs	Individual Case Safety Reports
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PT	Preferred term
SDR	Signal of disproportionate reporting
SMQ	Standard MedDRA queries
SNC	Système Nerveux Central
UMC	Uppsala Monitoring Centre
WHO	World Health Organization

INTRODUCTION

Depuis une vingtaine d'années, les États-Unis font face à une épidémie appelée « crise des opioïdes », responsable de plus des deux tiers des 70 000 décès par overdose dans le pays en 2017 (1). Les overdoses par opioïdes causent aujourd'hui plus de victimes que les accidents de la route ou les décès par armes à feu aux États-Unis (2). L'épidémie a débuté dans les années 1990, lorsque la prescription des antidouleurs à base d'opioïdes, jusqu'alors réservée au traitement des cancers, a été élargie à tous les types de douleurs chroniques, ouvrant la voie aux stratégies commerciales de firmes pharmaceutiques productrices d'oxycodone notamment. Depuis, le Canada, le Royaume-Uni et l'Australie enregistrent à leur tour un nombre grandissant d'overdoses mortelles liées aux opioïdes légaux comme illégaux, avec aujourd'hui une majorité de victimes consommant des médicaments prescrits (3,4). Ces éléments posent la question de la diffusion de cette épidémie à travers le monde. La France et l'Europe sont-elles à l'abri ? Un certain nombre d'indicateurs incitent à une vigilance accrue de la part des autorités et des professionnels de santé. Des études montrent ainsi l'augmentation des prescriptions d'antalgiques opioïdes en Europe, sans atteindre les chiffres observés aux États-Unis (5). En France en particulier, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) a publié en 2019, un rapport sur l'état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques, indiquant que 17,1 % de la population française avait reçu un antalgique opioïde sur prescription en 2015. Autre fait marquant, le nombre d'hospitalisations consécutives à des overdoses d'antalgiques opioïdes obtenus sur prescription médicale a augmenté de 167 % entre 2000 et 2017 (6). Les cas rapportés par l'ANSM concernent des patients, qui consomment initialement un antalgique opioïde pour soulager la douleur, puis qui développent une dépendance primaire vis-à-vis de leur traitement, profil différent de celui des usagers de drogues historiquement observé.

Ce travail de thèse est une étude exploratoire des problématiques d'abus et de dépendance aux opioïdes à partir de notifications spontanées de pharmacovigilance, afin d'estimer l'ampleur et de

cartographier la crise des opioïdes dans le monde. Bien que des données sur l'augmentation des ventes d'opioïdes soient disponibles à l'échelle internationale, notre approche par analyse des cas d'effets indésirables médicamenteux rapportés « en vie réelle » est innovante. A notre connaissance, aucune étude sur la « crise des opioïdes » n'a été réalisée en utilisant une base de pharmacovigilance. Dans un premier temps, nous avons quantifié par pays les signaux d'abus et de dépendance vis-à-vis de 5 opioïdes largement consommés à travers le monde. Dans un second temps, nous avons réalisé une analyse de clusters pour regrouper les pays en fonction de l'intensité de ces signaux, permettant ainsi d'identifier des pays à risque en termes de progression de l'épidémie.

1. Pharmacovigilance, addictovigilance et pharmaco-épidémiologie

1.1 Définitions

Pharmacovigilance :

L'ANSM définit la pharmacovigilance comme la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. Cette surveillance est réalisée via la notification spontanée d'effets indésirables émanant des professionnels de santé, des industriels, et des patients ou associations de patients. Le recueil et l'évaluation de ces données permet d'établir des profils de sécurité d'emploi des médicaments après leur mise sur le marché. Elle constitue une garantie qui s'exerce tout au long de la vie d'un médicament.

La pharmacovigilance s'exerce sur les médicaments destinés à l'homme, y compris les médicaments homéopathiques, les médicaments à base de plante, les préparations magistrales ou hospitalières, qu'ils soient obtenus sur ordonnance ou non, utilisés de façon conforme ou non à leur autorisation de mise sur le marché.

La pharmacovigilance est pilotée au niveau national par l'ANSM, et confiée au niveau local à un réseau de 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), qui sont les premiers interlocuteurs des déclarants d'effets indésirables. Ce système s'intègre dans l'organisation à l'échelle européenne de la pharmacovigilance.

Addictovigilance :

L'addictovigilance est la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toutes substances ayant un effet psychoactif, qu'elles soient médicamenteuses ou non, à l'exclusion de l'alcool et du tabac. Cette surveillance repose sur un réseau national de 13 structures chargées de recueillir et d'évaluer ces cas, appelées Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) (7). Ce dispositif permet aux autorités de santé de prendre toute mesure adaptée pour préserver la santé publique et de communiquer auprès des professionnels de santé et du grand public (8).

Parmi les objectifs de l'activité d'addictovigilance figurent ainsi :

- L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés ;
- La surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs ;
- Le classement des produits psychoactifs sur la liste des stupéfiants et des psychotropes ;
- La diffusion d'alerte (9).

L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives répond à des exigences internationales en matière de lutte contre la toxicomanie. Ainsi l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies (ONU) appellent les États membres à participer à l'activité d'addictovigilance, à mettre en place des mesures de prévention, de

formation et d'information des professionnels de la santé et du grand public (articles 38 et 38bis de la Convention Unique des Stupéfiants de 1961) (10).

Pharmaco-épidémiologie :

La pharmaco-épidémiologie est une branche de la pharmacologie médicale définie comme « l'étude de l'utilisation et des effets bénéfiques et indésirables des médicaments en population destinée à favoriser leur bon usage et ainsi permettre d'améliorer la santé publique » (11). Selon Pariente *et al.* cette définition permet de montrer en quoi la pharmaco-épidémiologie complète la pharmacovigilance. La pharmaco-épidémiologie étudie en conditions réelles et sur de grandes populations, l'usage, l'efficacité et les risques des médicaments après leur mise sur le marché, se distinguant ainsi des conditions expérimentales des essais cliniques (12). Son champ d'action est vaste, nous nous intéresserons ici uniquement à son application pour la détection de signaux de sécurité.

La pharmacovigilance et l'addictovigilance reposent sur l'étude de la notification spontanée et l'analyse clinique et pharmacologique de la responsabilité du médicament ou de la substance psychoactive dans la survenue d'événements indésirables. Elles offrent par cet exercice, des performances à ce jour inégalées pour la détection de signaux de sécurité. La pharmaco-épidémiologie, par son approche populationnelle et l'utilisation d'un groupe de comparaison, permet la quantification des risques, impossible à partir des données de notification spontanée. Elle autorise aussi la mise en évidence et la quantification de signaux de sécurité pour des événements fréquents, multifactoriels, où le rôle du médicament dans la survenue de cas individuels peut être difficile à percevoir et donc, à être identifié par la notification spontanée. La pharmaco-épidémiologie complète ainsi la pharmacovigilance et l'addictovigilance, sans pour autant s'y substituer (13).

1.2 Outils

Bases de données de pharmacovigilance :

Il existe plusieurs bases de données de notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux. Elles peuvent être nationales, avec la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) en France, ou *Adverse Event Reporting System* (AERS) pour la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis (14). Les bases de données les plus importantes sont internationales comme Vigibase®, gérée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou EudraVigilance® pour l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) (15).

La base de l'OMS (VigiBase®) a été développée dans le cadre d'un programme de pharmacovigilance internationale, lancé en 1968 suite au désastre du thalidomide. L'UMC (Uppsala Monitoring Centre) est responsable de son développement, de sa maintenance et de son amélioration (16). Vigibase® regroupe plus de 20 millions de notifications d'effets indésirables ou *Individual Case Safety Reports* (ICSRs) (17). La saisie d'un cas ne nécessite au minimum que quatre informations (initiales/sexe/âge/poids ou taille du patient, dénomination du médicament, nature de l'effet indésirable et qualification du déclarant). Un score de complétude des notifications, appelé VigiGrade®, a été créé afin de classer les ICSRs en fonction de la disponibilité des informations et de leur pertinence clinique. Un score supérieur à 0,8 permet de considérer le cas comme bien documenté (18). Les données recueillies sont classées à l'aide du dictionnaire médical des affaires réglementaires (MedDRA) (19), de la classification internationale des maladies, dixième version (CIM-10) (20), du dictionnaire des substances de l'ONU « *WHO Drug Dictionary* » et de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) (21). MedDRA est un dictionnaire créé à la fin des années 1990 pour permettre un codage universel, afin d'harmoniser et de classer les événements rapportés (22). Les questions MedDRA normalisées (*Standardised MedDRA Queries* ou SMQ) sont des groupements de termes MedDRA

plus ou moins spécifiques, qui se rapportent à une même affection médicale ou à un même domaine d'intérêt (23).

La plupart des notifications figurant dans Vigibase® sont spontanées (>90 %), rapportées par les différentes autorités de régulation nationale des pays membres ou par des ayants-droits titulaires de l'AMM des médicaments. Les données recueillies sont en libre-accès pour les professionnels de santé des réseaux nationaux de pharmacovigilance dans les pays adhérents au programme de l'OMS.

Signal de pharmacovigilance :

Le terme « signal de pharmacovigilance » ou « signal de sécurité » désigne une hypothèse portant sur un éventuel nouvel effet indésirable médicamenteux. Meyboom *et al.* propose la définition suivante : « ensemble de données constituant une hypothèse en rapport avec le bon usage et la sécurité du médicament. Ces données sont habituellement cliniques, pharmacologiques, pathologiques ou épidémiologiques » (24). Une seule notification spontanée peut suffire à générer un signal, si celle-ci est bien documentée par exemple. Mais la recherche de signaux peut également avoir lieu à l'aide de bases de données de pharmacovigilance (25).

Signal de disproportionnalité :

L'étude de la disproportionnalité des notifications spontanées a pour objectif de générer le plus précocement possible après la commercialisation des signaux concernant des effets indésirables non connus ou sous-estimés, à partir d'une base de données. Un signal de disproportionnalité apparaît lorsque le nombre de notifications de l'effet indésirable d'intérêt est supérieur à celui attendu en moyenne pour l'ensemble des médicaments de la base. La première analyse de disproportionnalité a été réalisée dans les années 1980 par Robert *et al.* (26). Elle a permis d'identifier l'association entre la prise d'acide valproïque pendant la grossesse et les malformations fœtales de type *spina bifida aperta* en utilisant le registre des malformations fœtales

de la région Centre-Ouest. Les études de disproportionnalité connaissent une utilisation croissante depuis les années 1990, selon deux types de méthodes :

- Méthodes fréquentistes :

Elles sont les plus communément utilisées, basées sur un tableau de contingence 2x2 (27). Le *Reporting Odds Ratio* (ROR) et le *Proportional Reporting Ratio* (PRR) sont deux métriques classiques de disproportionnalité. Le calcul du ROR ou du PRR permet la mesure de la disproportionnalité avec son intervalle de confiance à 95 % (28). Le PRR est notamment utilisé en routine par l'EMA pour la détection de signaux (29). Bien que ces deux méthodes présentent des approches différentes, elles donnent des résultats comparables lorsque le nombre de cas observés est supérieur à 3 (30,31).

- Méthodes bayésiennes

Contrairement aux méthodes fréquentistes, les méthodes bayésiennes utilisent des probabilités *a priori* relatives à la survenue d'un événement d'intérêt pour un médicament suspect. Parmi les méthodes bayésiennes, nous nous intéresserons à la méthode *Bayesian Confidence Propagation Neural Network* (BCPNN) (32), qui a été développée à la fin des années 1990 par l'UMC. La mesure de disproportionnalité est obtenue par le calcul de l'*Information Component* (IC). L'IC est une valeur indicative d'un signal de disproportionnalité, calculé de la manière suivante :

$$IC = \log_2 ((N_{\text{observé}} + 0.5)/(N_{\text{attendu}} + 0.5))$$

$$N_{\text{attendu}} = (N_{\text{médicament}} * N_{\text{effet}}) / N_{\text{total}}$$

N_{attendu} : le nombre réel de cas attendus comportant l'association effet indésirable-médicament

$N_{\text{observé}}$: le nombre réel de notifications observées comportant l'association effet indésirable-médicament

$N_{\text{médicament}}$: le nombre de notifications pour un médicament, peu importe l'effet indésirable

N_{effet} : le nombre de notifications observées comportant l'effet indésirable, indépendamment du médicament

Un IC positif indique que l'association médicament-effet indésirable est plus fréquemment observée qu'attendue, de manière statistiquement significative. Plus l'IC augmente avec un intervalle de confiance de plus en plus étroit, plus le signal est stable. Il est admis qu'une borne inférieure de l'intervalle de confiance supérieur à 0 traduit un signal (33). L' $IC_{0.25}$ est la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %, un $IC_{0.25}$ positif est la valeur statistique la plus utilisée dans la détection de signaux de disproportionnalité. L' $IC_{0.005}$ est la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 99,9 %, utilisé pour les analyses en sous-groupes (34).

Analyse de clusters par classification ascendante hiérarchique (CAH) :

Cette méthode repose sur une classification automatique qui partage une population en différents groupes, de sorte que 2 individus d'un même groupe se ressemblent le plus possible et que 2 individus de groupes distincts diffèrent le plus possible. Un cluster se définit donc comme un regroupement d'individus ou d'éléments similaires selon un critère de ressemblance défini au préalable. La notion de distance entre individus permet d'établir une classification en arborescence ascendante ou dendrogramme : les éléments les plus proches sont regroupés, puis des sous-groupes sont à leur tour considérés comme plus ou moins voisins les uns des autres. Plus deux éléments sont dissemblables, plus la distance est importante. La hauteur des branches (*height*) représente la distance entre les éléments (Figure 1).

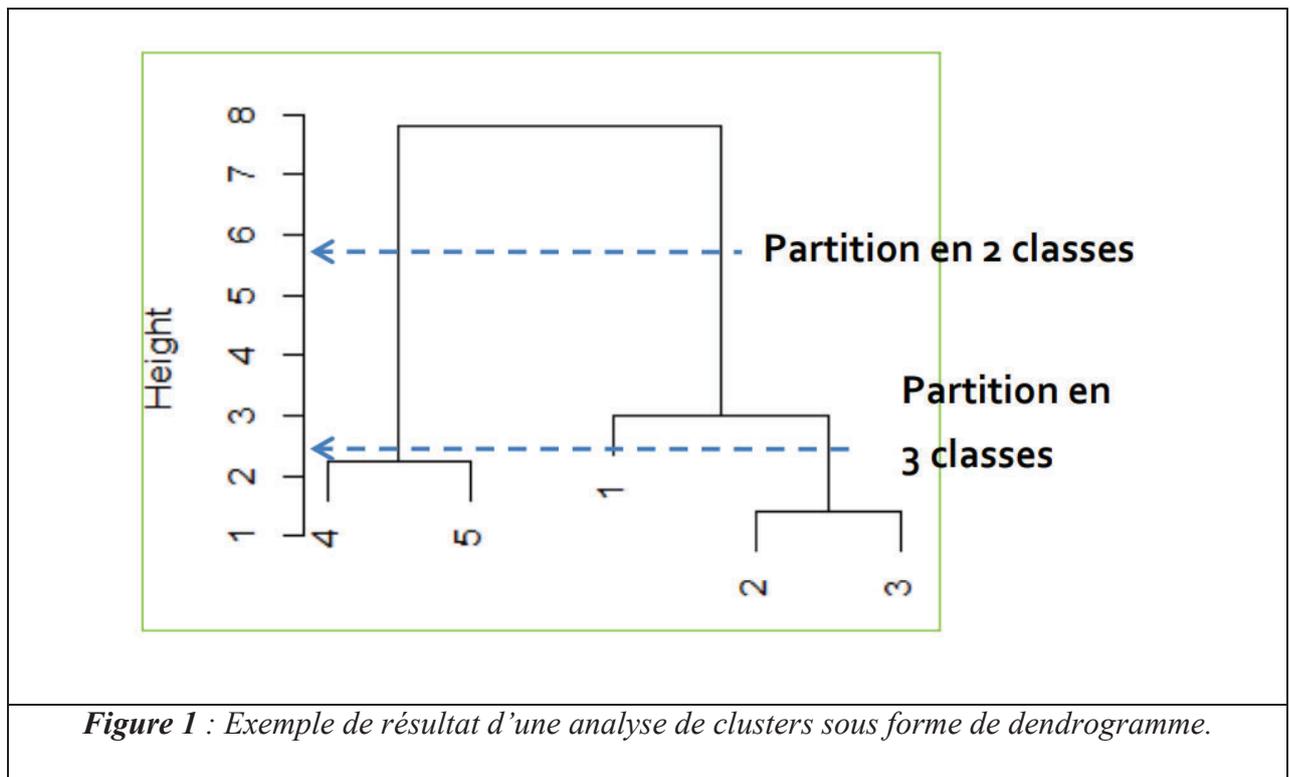


Figure 1 : Exemple de résultat d'une analyse de clusters sous forme de dendrogramme.

2. La crise des opioïdes

2.1 Définitions

Opiacés ou opioïdes :

Les opiacés sont des substances naturelles, produites à partir de l'opium, tels que la morphine. La classe des « antalgiques opiacés » regroupe l'ensemble des spécialités pharmaceutiques qui agissent sur les mêmes récepteurs centraux que la morphine, en bloquant la transmission des stimuli douloureux(35).

Les opioïdes sont des substances d'origine synthétique, se fixant sur les mêmes récepteurs. Ils possèdent une forte action antalgique et un effet dépressur sur le système nerveux central. Le potentiel élevé d'abus et de dépendance de ces médicaments, constitue un de leurs inconvénients.

Pharmacodépendance :

La pharmacodépendance se définit par un mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance significative, caractérisée par la présence de 3 ou plus des critères suivants pendant au moins 12 mois continus :

- Tolérance au produit majorée, c'est-à-dire effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance ;
- Syndrome de sevrage caractéristique de la substance. La même substance (ou une substance apparentée) est alors prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage ;
- La substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que la personne avait envisagé ;
- Désir persistant ou effort infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance ;
- Temps considérable passé à obtenir la substance, à utiliser le produit ou à récupérer de ses effets ;
- Activités sociales, de loisirs ou professionnelles abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance ;
- Poursuite de l'utilisation de la substance malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique, persistant ou récurrent, déterminé ou exacerbé par la substance (9).

L'abus de médicaments est un phénomène largement documenté pour de nombreuses classes thérapeutiques (36–38). Il peut avoir des conséquences sociales et économiques importantes, à l'image de l'épidémie de mésusage des opioïdes en Amérique du Nord.

2.2 La douleur

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle, potentielle, ou décrite en des termes évoquant une telle lésion. On distingue :

- La douleur aiguë : vive, immédiate, liée à une atteinte tissulaire brutale et de durée souvent brève, mettant en jeu l'intégrité de l'organisme, qui correspond à un signal d'alarme afin de permettre à l'organisme de réagir et de se protéger face à un stimulus mécanique, chimique ou thermique (39,40). Elle est d'origine traumatique, postopératoire, ou être provoquée par certains soins (41).
- La douleur chronique, qui dure plus de 3 mois. Cette sensation perd alors son rôle d'alarme : la douleur n'est plus un symptôme mais une maladie (39). Elle entraîne un handicap physique, de l'anxiété voire une dépression.

De plus, pour la douleur chronique, il est possible de définir différents types de douleur (nociceptive ou inflammatoire, neuropathique et dysfonctionnelle) selon les mécanismes qui la supportent.

Les antalgiques, aussi appelés analgésiques, sont des substances qui visent à lutter contre la douleur. En 1986, l'OMS a créé une classification pour les antalgiques en 3 paliers :

- Palier 1 : antalgiques périphériques (douleurs légères à moyennes), regroupant les antalgiques non opioïdes, le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- Palier 2 : antalgiques centraux utilisés pour des douleurs moyennes à intenses, qui correspondent aux opioïdes faibles (codéine, tramadol, opium) ;
- Palier 3 : antalgiques centraux prescrits pour des douleurs très intenses à rebelles, qui correspondent à la famille des opioïdes forts (morphine, oxycodone, fentanyl), permettant de répondre à des douleurs intenses ou en cas d'échec d'un médicament de palier 2.

2.3 La situation aux États-Unis

Aux États-Unis, des médicaments antalgiques sont à l'origine d'une crise sanitaire sans précédent dans le monde, appelée « crise des opioïdes ». Selon les centres pour le contrôle et la prévention des maladies, 12 millions d'Américains seraient devenus dépendants à ces médicaments, et ces derniers seraient responsables, chaque année, de plus de 45 000 décès prématurés par overdose accidentelle. Fait rare, ce phénomène addictif touche toutes les classes socio-économiques (42). L'épidémie a débuté dans les années 1990, lorsque la prescription d'antalgiques opioïdes, jusqu'alors réservée au traitement des cancers, a été élargie à tous les types de douleur chronique, ouvrant la voie à des stratégies commerciales agressives de la part de certaines firmes pharmaceutiques, auprès à la fois des prescripteurs mais également du grand public, affirmant par exemple que l'oxycodone ne présentait pas de risque addictif dans ces indications (43,44). Cet argument, largement démenti depuis, reposait sur une brève lettre publiée dans la prestigieuse revue *New England Journal of Medicine*. Onze lignes présentaient brièvement les résultats d'une étude évaluant l'effet des médicaments opiacés parmi 11 882 patients hospitalisés. Les deux auteurs rapportaient que seuls 4 de ces patients avaient présenté des signes de dépendance, avant de conclure que le phénomène était donc « rare ». Aucun détail n'était donné sur les médicaments utilisés, les indications, dosages ou encore les durées de traitement. Pourtant cette lettre a été au cœur de l'argumentaire des fabricants d'opioïdes auprès des prescripteurs, avec cette statistique reprise en boucle : « le risque d'addiction concerne moins de 1 % des patients ». Des milliers de plaintes ont depuis été déposées contre les fabricants d'antidouleurs à base d'opioïdes, accusés d'avoir rendu « accros » des millions de patients.

L'oxycodone, première molécule en cause, a été commercialisée sous le nom d'Oxycontin® par le laboratoire Purdue Pharma à partir de 1995. Selon les données de la *Drug Enforcement Administration* (DEA), cette firme aurait vendu 3,2 milliards de comprimés de son antalgique entre

2006 et 2014. Pour avoir banalisé le recours aux opioïdes à des doses élevées pour soulager des douleurs chroniques, la société figure aujourd'hui au premier rang sur le banc des accusés. Au moment du lancement de l'Oxycontin®, la firme s'applique d'abord à dissimuler les similitudes de son médicament avec la morphine. Les commerciaux ont pour consigne d'employer un vocabulaire bien précis tel que « nous ne pouvons pas dire que l'Oxycontin® est aussi puissant que la morphine ». Résultat : bien que deux fois plus fort que la morphine, l'Oxycontin® est classé dans l'esprit des médecins dans la même catégorie que des antalgiques plus « légers ». Bien qu'aucun essai clinique ne l'ait démontré, la firme assure aussi que son Oxycontin Q12®, diffusé progressivement dans l'organisme pendant douze heures, est moins addictif que les formulations « classiques » d'oxycodone administrées toutes les 4h. La stratégie du laboratoire s'avère payante, les ventes explosent, dopées par les prescriptions liées aux douleurs du quotidien : mal de dos, migraines, articulations douloureuses.

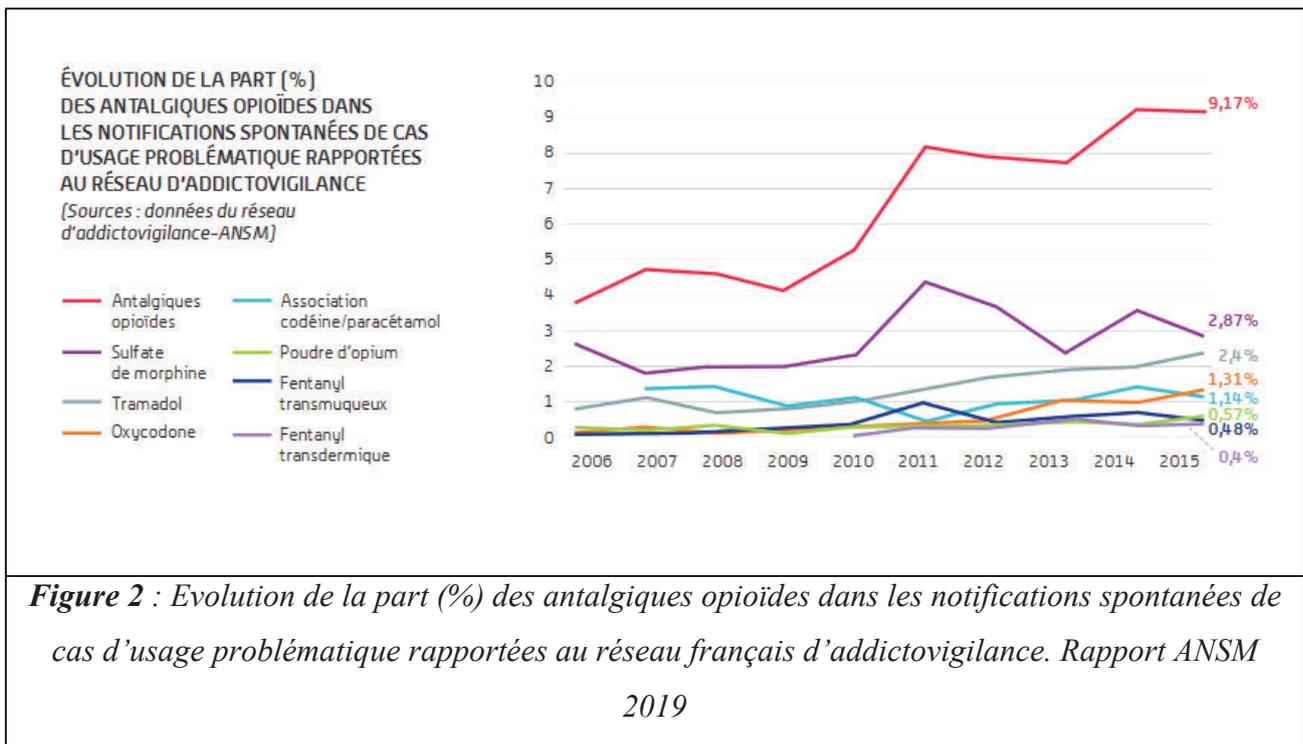
Face à l'augmentation des cas d'abus, de dépendance et d'overdose qui submergent progressivement l'Amérique, les autorités tardent à régir. Pourtant condamnée en 2007 à plus de 600 millions de dollars d'amende pour publicité mensongère, Purdue ignore les mises en garde de la FDA et de la DEA (45).

Finalement le laboratoire en cessation de paiement depuis septembre 2019, plaide coupable des 3 accusations criminelles qui pèsent contre lui, en lien avec sa promotion agressive de l'Oxycontin®. Le 1^{er} septembre 2021, la justice américaine a validé, un plan de faillite proposé par Purdue, qui prévoit le versement de quelques 4,5 milliards de dollars aux communautés touchées par la crise des opioïdes que l'entreprise est accusée d'avoir déclenché. Cet accord prévoit d'accorder l'immunité aux membres de la famille Sackler, propriétaire du laboratoire, selon plusieurs médias américains. L'entreprise sera dissoute au profit d'une nouvelle entité dont la mission sera de lutter contre l'épidémie. Elle devra fournir, en plus de la vente d'Oxycontin® à des fins « légitimes », gratuitement ou à prix coûtant, des médicaments anti-overdose et des traitements contre la dépendance aux opioïdes. D'autres laboratoires, accusés d'avoir alimenté la crise, comme le

laboratoire Johnson & Johnson, les distributeurs McKesson, cardinal Health et AmerisourceBergen ont également accepté fin juillet 2021 un accord fédéral de 26 milliards de dollars pour solder les litiges et éviter des milliers d'actions en justice intentées par des États américains et collectivités locales.

2.4 La situation en France

Dans un état des lieux publié en 2019, l'ANSM met en garde contre les risques de dépendance résultant d'une surconsommation des médicaments antidouleurs contenant des opiacés ou des dérivés (6). L'exploitation des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) a permis d'extraire le nombre d'hospitalisations liées à la prescription d'antalgiques. Il a presque triplé entre 2000 et 2017 en France, passant de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants. Par ailleurs, les données du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) ont permis de constater que la mortalité liée à la consommation d'opioïdes avait augmenté de 146 % entre 2000 et 2015, passant de 1,3 à 3,2 décès pour un million d'habitants, soit au moins 4 décès par semaine. D'après les données de l'Assurance-maladie, près de dix millions de Français ont reçu une prescription d'antalgiques opioïdes en 2015 (46). Les médicaments opioïdes, comme le fentanyl, constituent ainsi la première cause de mort par overdose en France (6), devant l'héroïne.

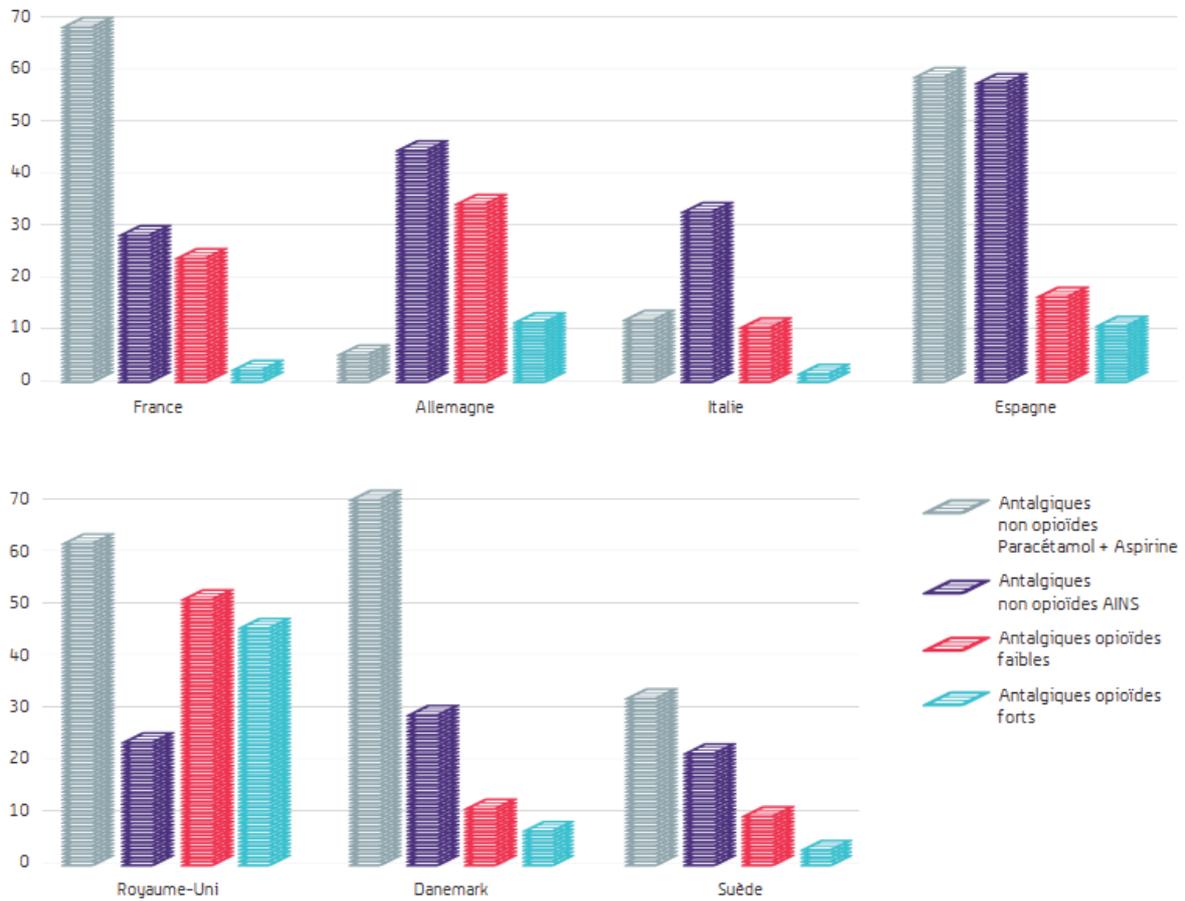


Autre élément marquant : la consommation du tramadol, un opioïde de palier 2, a fortement augmenté (68 % entre 2006 et 2017), exclusivement en ville précise l'ANSM (Figure 2). De façon générale, les consommateurs d'antalgiques sont majoritairement des femmes, que ce soit pour les opioïdes faibles ou forts (respectivement 57,7 % et 60,5 % en 2015), avec des prescriptions de la part de médecins généralistes pour près de 90 % des cas (6).

En Europe, la France se classe au 3ème rang pour la consommation des opioïdes faibles. Concernant les opioïdes forts, la France et l'Italie sont les pays dans lesquels ces médicaments sont les moins consommés (Figure 3).

RÉPARTITION D'UTILISATION DES ANTALGIQUES DANS 7 PAYS EUROPÉENS EN 2015

(source IMS MIDAS et données publiques)



(1) La Dose Définie Journalière (DDJ) est une unité de mesure internationale reconnue, établie sur l'idée de représenter la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication pour un adulte de 70 kg. Il ne s'agit ni de dose recommandée, ni de dose effectivement consommée ou prescrite.

Figure 3 : Répartition d'utilisation des antalgiques parmi 7 pays européens en 2015. Rapport ANSM 2019, sources IMS MIDAS et données publiques.

CONTEXTE ET OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE

Au vu de la crise des opioïdes aux États-Unis et de leur intérêt croissant dans le monde, notamment pour la prise en charge des douleurs chroniques, nous avons cherché à cartographier les signaux d'abus et de dépendance pour 5 d'entre eux à l'échelle du globe, à partir de la base de pharmacovigilance de l'OMS. Une analyse de clusters a ensuite été réalisée afin d'identifier un groupe de pays à risque vis-à-vis de la progression de l'épidémie.

OPIOID EPIDEMIC A WORLDWIDE EXPLORATORY STUDY USING THE WHO PHARMACOVIGILANCE DATABASE

Abstract

Introduction:

The current opioid crisis in the USA began 20 years ago and has become the leading cause of accidental deaths in the country. Deaths began to rise following a sharp increase in the prescribing of opioid for pain treatment. This local crisis leads us to explore trends in opioid abuse and dependence at a global level. We sought to identify countries at high-risk of opioid use disorders, using a large pharmacovigilance database.

Methods:

Five worldwidely used opioids were included: oxycodone, fentanyl, morphine, tramadol and codeine. Statistical associations between medicinal products (i.e. opioid) and adverse events (i.e. drug abuse and dependence) were calculated per country, using a quasi-Bayesian method (BCPNN). A hierarchical cluster analysis (Ward's method) of the results was performed in order to identify subgroups of countries with close reported risk of opioid abuse and dependence.

Results:

Among 21 countries, four distinct clusters with close opioid abuse and dependence profile were identified. The group with the highest abuse and dependence reported risk for the opioids of interest includes USA, Canada, UK, Australia, Germany and France (Jaccard index of 0.95), the last two being unexpected.

Conclusion:

Our study highlights a risk of a spreading opioid epidemic in Europe. The challenge is to encourage the appropriate use of opioids without regressing in terms of pain management.

Abbreviations

ADR	Adverse Drug Reaction
ANSM	French National Agency for Safety of Medicines and Health Products
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BCPNN	Bayesian Confidence Propagation Neural Network
CDC	Center for Disease Control and Prevention
IC	Information Component
ICSR	Individual Case Safety Reports
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
SDR	Signal of disproportionate reporting
SMQ	Standardised MedDRA Query
WHO	World Health Organization

1. Introduction

The opioid epidemic has become a major concern with devastating consequences in some countries. The crisis refers to the misuse of and addiction to opioids, including prescription pain relievers, heroin, and synthetic opioids, with public health as well as social and economic consequences. Over the past 20 years, an increasing use of opioids has been reported in the USA, coinciding with an increase in opioid addiction, opioid-related morbidity and mortality. More than 70 000 Americans died from drug overdose in 2019, including illicit drugs and prescription opioids (47). Drug overdose is now the leading cause of accidental death in the USA, largely due to the opioid epidemic. Canada is facing the same issue, with the world's second highest rate of opioid prescribing (48).

In the USA, the rise in opioid overdose deaths can be outlined in three distinct waves (49). The first wave began in the late 1990s, when pharmaceutical companies introduced new opioid-based products, starting with OxyContin®, a sustained-release formulation of a decades-old medication called oxycodone manufactured by Purdue Pharma, or Vicodin® (hydrocodone). The companies reassured the medical community that patients would not become addicted to opioid pain relievers and healthcare providers began to prescribe them at greater rates. This subsequently led to widespread diversion and misuse of these medications before it became clear they could indeed be highly addictive. From 1999 to 2011, consumption of hydrocodone more than doubled, consumption of oxycodone increased by nearly 500% and the opioid pain reliever-related overdose death rate nearly quadrupled in the USA (50). The second wave began in 2010 with heroin overdoses quadrupling in 5 years. Three-quarters of new users of heroin, a cheaper and more readily available opioid, initially began using prescription painkillers for nonmedical reasons (51). Finally, the third wave began in 2013 due to novel synthetic opioids, such as fentanyl (52).

Worldwide, prescriptions for opioid analgesics more than doubled between 2001 and 2013, with several countries experiencing epidemics of opioid misuse and abuse over this period. In recent study, excessive prescribing of opioids for pain management was recognised in the USA, Canada, Australia and the UK (53). The average annual increase in opioid analgesic was 10 % in Australia between 2000 and 2014 and the most commonly prescribed opioids are oxycodone and tramadol (54). Previous research in Australia has documented increases in number of prescriptions for morphine in the late 1990s and, more recently, increases in consumption of oxycodone. In England and Scotland, the number of drug-related poisonings in 2017 was the highest ever recorded. In 2017, 815 opioid-related deaths were recorded in Scotland (i.e. double compared to 2007) and 1,829 were recorded in England (a 40% increase since 2007) (55). With the exception of the UK, Europe seems to be less affected by the opioid epidemic so far. According to a recent literature review, Germany is the second largest consumer of opioid pain relievers in Europe behind the UK and ahead of Spain, but Rosner *et al.* report that there is no sign of an opioid epidemic in Germany, mainly because the number of opioid-related deaths remained stable since 2006 (56). Detailed data from the German Federal Statistical Office (Destatis) show 268 opioid related deaths for 2015. This translates as 3.2 opioid related deaths per million inhabitants, compared with 144.6 in the US for the same year (57).

Among European countries, legal restrictions on access to opioids may have limited the opioid epidemic to date, such as the requirement to obtain a licence to prescribe or receive opioids, the requirement to prescribe in multiple copies or on special forms, limitations on treatment period, most of which have been reported in the legislation of all countries, especially in Eastern European countries (58).

Some countries around the world may follow the same trends in opioid use and overdose as the Anglo-Saxon countries, but no comparative data are available at the global level to date. Our study aims to compare the disproportionality signals of drug abuse and dependence between

countries for five opioids painkillers used worldwide from a large pharmacovigilance database, in order to identify countries at high-risk of opioid use disorders and keep this epidemic from spreading.

2. Materials and Methods

To investigate the association between drug abuse or dependence and opioids, we performed a disproportionality analysis using VigiBase, the World Health Organization (WHO) global individual case safety reports (ICSR) database. Managed by the Uppsala Monitoring Center, VigiBase includes more than 24 million deduplicated ICSRs from over 131 countries. ICSRs usually contain reporter information, patient characteristics (age, gender, and medical history), a clinical description of the adverse drug reaction (ADR), its seriousness and evolution, and drug exposures with dates, dosages, and indications (17). Most reports came from Europe and North America, and were declared by health professionals, pharmaceuticals companies or patients. Drugs are classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) system and ADR are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (16). If the proportion of an ADR reported for a specific drug is greater than the proportion of the same ADR reported for a control group of drugs (i.e. the full database), this suggests a potential safety signal called “signal of disproportionate reporting” (SDR).

The pharmaceutical opioids most available for consumption at the global level in 2019, were codeine, fentanyl, hydrocodone, hydromorphone, morphine, oxycodone (59) and tramadol, which accounted for nearly two thirds of the global quantities of pharmaceutical opioids seized (60). Methadone and buprenorphine were not included, because they are mainly used in the medically assisted treatment of opioid use disorders. Hydrocodone and hydromorphone were excluded because North America accounted for almost all global use (99% and 83% respectively) (60).

Finally, five globally used opioids were included: codeine, fentanyl, morphine, oxycodone and tramadol.

We extracted all ICSRs associated with the five drugs of interest from VigiBase®, considered as suspect medication and recorded until 5 June 2021, using the narrow Standardised MedDRA Query (SMQ) for drug abuse and dependence. SMQs are groupings of MedDRA terms related to a defined medical condition, validated after extensive review, testing, analysis, and expert discussion by the MedDRA Maintenance and Support Services Organization. Countries with at least one ICSR for each of the five opioids of interest were included.

The relationship between the use of the drug (i.e. codeine, fentanyl, morphine, oxycodone or tramadol) and the occurrence of the ADR (i.e. drug abuse and dependence) for each country was assessed by calculating the Information Component (IC) and its 99.9% confidence interval [IC₀₀₀₅; IC₉₉₉₅], using a quasi-Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN). We used the lower endpoint of a 99.9% confidence interval to support the country-specific subgroup analysis. A positive IC₀₀₀₅ value is the threshold used for statistical signal detection.

Finally, we performed a hierarchical cluster analysis to identify subgroups of countries with closer resemblance for abuse and dependence, using the IC₀₀₀₅ value for the five opioids of interest. A hierarchical cluster analysis was performed using the Ward's method (61). Results were graphically represented in a dendrogram. A bootstrap resampling method was conducted using the Jaccard similarity coefficient with 100 iterations of the clustering process in randomly selected subsets representing 50% of the original dataset. A Jaccard index >0.5 indicates a reproducible and stable cluster (62). All analyses were conducted with R software (version 1.4.1106).

3. Results

At least one ICSR of “drug abuse and dependence” was reported for each of the 5 drugs of interest (i.e. codeine, fentanyl, morphine, oxycodone or tramadol) in 21 countries, corresponding to 65,203 ICSRs. Results of disproportionality analysis are presented in Figure 1. SDR are

interpreted with a monochrome heatmap of IC₀₀₀₅ values. The smallest significant signal (IC₀₀₀₅=0.1) highlights the association between “drug abuse and dependence” and tramadol in Netherlands whereas the association with oxycodone in Canada present the highest signal (IC₀₀₀₅=5.8). As expected, “drug abuse and dependence” is significantly associated with the five opioid drugs in the USA, Canada, UK and Australia.

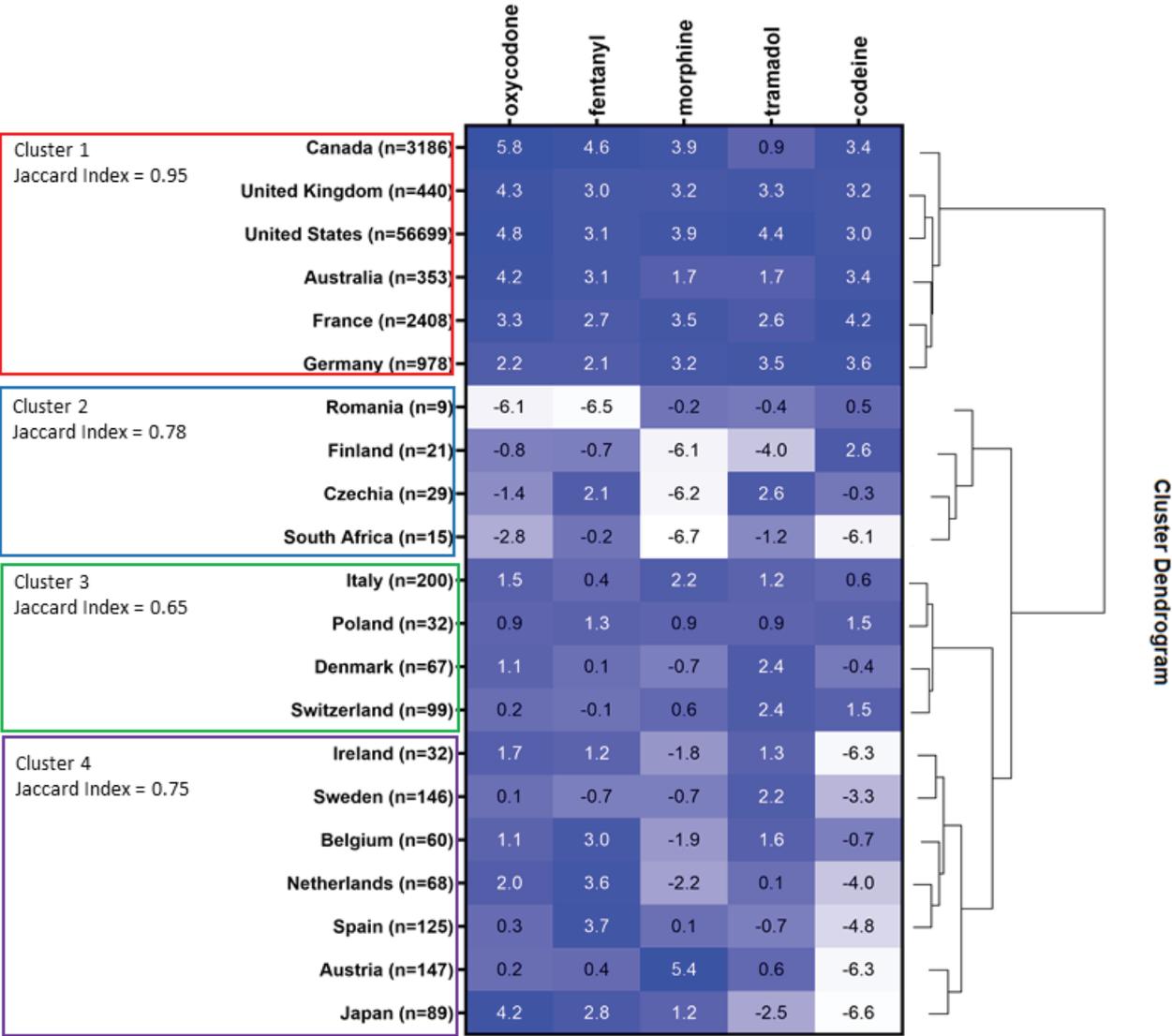


Figure 4: Combined representation of disproportionality analysis (monochrome heatmap of IC₀₀₀₅ values) and hierarchical cluster analysis (dendrogram) for opioid abuse and dependence by country. The total number of ICSRs for all of the 5 opioids of interest are mentioned for each countries (n). Cluster stability were evaluated using the Jaccard similarity coefficient.

Results of hierarchical cluster analysis are presented in Figure 4 using a dendrogram. The optimal number of clusters was four, each with a Jaccard index greater than 0.5. Six countries with the highest signals of drug abuse and dependence for the opioids of interest were identified in cluster 1, including France and Germany. This cluster is remarkably stable with a Jaccard index of 0.95. The second cluster is composed of Romania, Finland, Czechia and South Africa. What these countries have in common are low SDR for opioid abuse and dependence, except for codeine in Finland, fentanyl and tramadol in Czechia. Italy, Poland, Denmark, and Switzerland are included in cluster 3. The disproportionality signals for opioid abuse and dependence are homogeneous in this cluster, but of lower intensity compared to cluster 1. Finally, the largest cluster is also the most heterogeneous, composed of Ireland, Sweden, Belgium, Netherlands, Spain, Austria and Japan. All these countries share a low SDR for codeine abuse and dependence, but strong isolated disproportionality signals elsewhere: oxycodone in Japan, fentanyl in Belgium, Netherlands and Spain, or morphine in Austria.

4. Discussion

We performed a hierarchical cluster analysis in order to identify subgroups of countries with similar profiles for opioid abuse and dependence using a disproportionality metric from the WHO pharmacovigilance database. As expected, we identified a subgroup of countries with high SDR for opioid abuse and dependence, consisting of the USA, Canada, UK and Australia, four countries affected by the opioid epidemic. Surprisingly, France and Germany belong to the same cluster, suggesting a risk of spread of the epidemic in Europe. According to a report from the French National Agency for Safety of Medicines and Health Products (ANSM), nearly 10 million French people received an opioid painkiller prescription in 2015 (6). Between 2004 and 2017, the annual prevalence of opioid use increased for tramadol by 123%, 150% for codeine, 104% for strong

opioids including an increase of 1950% for oxycodone, and strong opioid use in chronic noncancer pain increased by 88%. Between 2000 and 2017, opioid-related hospitalizations increased from 15 to 40 per 1,000,000 (+167%), and opioid-related deaths from 1.3 to 3.2 per 1,000,000 (+146%) between 2000 and 2015 (63).

In the majority of Western European countries, access to opioids is facilitated, as they are available free of charge for patients with cancer pain. In Germany, Luxembourg, Spain, Switzerland, UK and Belgium, opioid analgesics are subsidised up to 75% for cancer patients (27). Among Western European countries, only Turkey and Greece limit prescriptions to a 21-day supply, while eight Eastern European countries (Moldova, Russia, Lithuania, Belarus, Albania, Georgia and Ukraine) limit the supply to one week or less. In Ukraine, prescriptions are even limited to one-day supply at a time (27). Access to some opioids is also facilitated, e.g. tramadol and codeine available on unsecured prescription in France and Germany, while other opioids require a special prescription for narcotics (21).

Among the countries where the opioid epidemic, health policy strategies have been put in place that could be useful elsewhere. In the USA, the crisis has triggered a nationwide response from federal agencies, such as the White House Office of National Drug Control Policy (ONDCP) and the US Department of Health and Human Services (HHS), both proposing comprehensive strategies to prevent opioid abuse and overdose (64). The actions concern the training of health practitioners on pain management and the proper use of analgesics, the promotion of research to develop non-opioid analgesics, the promotion of pharmaceutical forms with low potential for diversion, and the optimisation of opioid analgesic withdrawal strategies after long-term treatment. As a first step, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) updated their systematic review on the effectiveness and risks of opioids to provide recommendations on opioid prescribing (64). Canada also created a guideline for opioid therapy in chronic non-cancer pain (65). Governments that now implement control measures are facing a dilemma in their efforts to achieve

maximum public health outcome: how to prevent opioid abuse while not negatively impacting access to opioid medicines for patients in medical need?

Part of the response may be observed in countries with low SDRs for opioid abuse and dependence. According to our results, the Netherlands is clearly different from the countries affected by the epidemic, except for fentanyl which is the most prescribed opioid with tramadol in this country (5). Although the overall number of opioid prescriptions nearly doubled between 2008 and 2017 (34), the reported risk of abuse and dependence is not a concern. A notable feature in the country is that all prescribers are required to use a digital prescription system (since 2014) and a printed version with the prescriber's full signature, thereby limiting the risk of falsification and doctor shopping. A similar approach has recently been developed in Australia: to prescribe more than a two-week supply, physicians are required to use a telephone service to obtain approval from the Department of Human Services (37). In addition, a state permit or authorisation is required if the patient has to be treated with an opioid analgesic for more than two months (38).

Another reason for the continuing opioid epidemic in the USA may be limited access to addiction opioid treatment. Even if current opioid agonist treatment capacity was maximized, there would be nearly one million additional people with opioid use disorders without access to treatment. Globally, less than 10% of those in need of treatment are receiving opioid agonist therapy (66).

To our knowledge, we provide the first worldwide comparative data on opioid abuse and dependence from an international pharmacovigilance database. Our original approach is based on a quasi-Bayesian disproportionality analysis (BCPNN) combined with a hierarchical cluster analysis (Ward's method). Despite the lack of gold standard, BCPNN was preferred to another disproportionate method. The Bayesian methods give better results compared to frequentist approaches when it comes to detecting signals (30,67). Regarding the choice of the clustering approach, Ward's method seems to be more efficient than other hierarchical ascending classification (68). The five opioids of interest were selected for their wide availability worldwide.

Three of them (codeine, fentanyl, morphine) are on the WHO Model List of Essential Medicines (69), where oxycodone also appears as an alternative to morphine. In addition, our list of five corresponds to the non-medical use of pharmaceutical opioids in 2019 in Australia (70). Finally, a de-duplicated dataset was used to minimize information bias. However, several limitations should be acknowledged. First of all, spontaneous reporting systems differs from one country to another, and we have to deal with biases such as under-reporting due to the voluntary nature of ICSR, or selective declarations due to media attention. Another limitation is that opioids are not equally distributed across countries. A recent study revealed that hundreds of millions of patients in Africa, Asia, Latin America, the Caribbean, and the Middle East do not have access to essential pain relief medicines because of regulatory barriers (71). While the USA accounts for 80% of global opioid supply, 66% of the world's population has virtually no use, 10% very low use, 3% low use, 4% moderate use, and only 7.5% has adequate use; for the remaining 8.9% left no data are available (72). Governments, and nongovernmental organisations need to work together to address this situation, targeting efforts at educational, cultural, and regulatory levels.

To conclude, our analysis in the context of real life data suggests a risk of spread of the opioid epidemic in France and Germany. The challenge is to encourage the appropriate use of opioids without regressing in terms of pain management or removing access to addiction treatment. Good clinical guidance, appropriate training for healthcare professionals and balanced regulations ensuring adequate access to opioids for those who need them seem to be necessary to prevent an opioid crisis in Europe.

DISCUSSION

Les bases de données de notifications spontanées permettent d'analyser les effets indésirables des médicaments en vie réelle. Le nombre de notifications est en constante augmentation dans la plupart des pays, les bases de données sont de plus en plus conséquentes et les publications d'études de disproportionnalité de plus en plus nombreuses dans la littérature. Ces études participent à la mise en évidence de signaux de sécurité et contribuent à promouvoir la pharmacovigilance et l'addictovigilance (73). Elles présentent néanmoins d'importantes limites et de nombreux biais. Les biais de temporalité par exemple se traduisent par l'augmentation des notifications après la commercialisation d'un médicament, suivie d'un déclin. Le biais d'information concerne des données manquantes, en particulier des données cliniques, telles que l'âge, le sexe, les comédications, l'évolution, les doses et dates de prescription. Ces informations manquantes limitent la possibilité de réaliser des analyses complémentaires ou des ajustements sur des facteurs de confusion potentiels. Les systèmes de pharmacovigilance et d'addictovigilance, ou encore la disponibilité des médicaments étant différents entre chaque État, un biais de déclaration est également possible, ce qui limite la comparabilité des résultats d'un pays à l'autre.

L'originalité de notre étude s'appuie sur la combinaison d'une analyse de disproportionnalité bayésienne communément utilisée, avec une méthode de « *data clustering* ». Nous avons ainsi mis en évidence quatre clusters de pays avec des profils distincts en termes d'abus et de dépendance pour 5 opioïdes d'intérêt (codéine, morphine, oxycodone, tramadol et fentanyl). La buprénorphine et la méthadone ont été écartées de notre étude, ces opioïdes n'étant pas majoritairement utilisés pour le soulagement de la douleur, mais comme traitement de substitution. Nous avons fait le choix d'un partitionnement des données par la méthode Ward, qui semble plus robuste parmi les analyses de cluster hiérarchique (74). Le cluster qui se distingue avec de forts signaux d'abus et de dépendance comprend les États-Unis, le Canada, le Royaume-Uni, l'Australie, la France et l'Allemagne. Notre approche innovante permet de confirmer que les risques d'abus et dépendance

vis-à-vis de ces médicaments sont très importants dans les pays du monde anglo-saxon. De façon plus inattendue, l'étude alerte sur l'arrivée possible de cette crise dans certains pays d'Europe.

La question des moyens à mettre en œuvre se pose donc, afin de prévenir la survenue d'une crise des opioïdes en France. De nombreux patients ont témoigné avoir été traités par Oxycontin® pour des douleurs chroniques, sans avoir jamais reçu d'information sur le risque d'accoutumance. Le docteur Marc Lévêque, neurochirurgien à Marseille propose l'utilisation de thérapies de neuromodulation pour traiter les douleurs chroniques. Il constate que de plus en plus de patients le consultent en dernier recours, alors qu'ils sont lourdement traités par opioïdes (75). En réponse, l'ANSM s'est dotée d'un plan de prévention des overdoses, notamment vis-à-vis des opioïdes licites (morphine, tramadol, codéine) qui représentent 12 % des décès répertoriés dans ce contexte, mais aussi vis-à-vis des traitements de substitution (buprénorphine et méthadone) et des produits illicites (fentanylloïdes de synthèse, héroïne) (76). Cinq grandes actions sont proposées : renforcer la formation des professionnels de santé, améliorer le parcours de soins, améliorer la diffusion de l'information, prendre en compte les risques de mésusage, et mettre à disposition des patients la naloxone (6). Face à ces résultats, la Haute Autorité de Santé (HAS) publie en octobre 2019 une note de cadrage relative au « Bon usage des antalgiques opioïdes. Prévention et prise en charge du mésusage et des surdoses d'opioïdes » (77).

Pour lutter contre le mésusage de codéine en particulier, prisée par certains adolescents dans le cadre du « purple drank », le ministre des Solidarités et de la Santé, a signé en 2017 un arrêté inscrivant tous les dérivés de l'opium sur la liste des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance. En France, le retrait du Di-Antalvic® en 2011 a participé à la promotion d'autres opioïdes faibles, présentés par les firmes comme plus sûrs, mieux tolérés, moins addictifs et aussi efficaces que les opioïdes forts. Des études cliniques confirment pourtant l'intérêt supérieur de faibles doses de morphine dans la prise en charge des douleurs cancéreuses modérées, par rapport aux opioïdes faibles (78,79). L'ANSM a également placé sous surveillance le tramadol, après avoir constaté une augmentation des cas de mésusage et de décès. Depuis le 15 avril 2020, sa durée

maximale de prescription est réduite de douze à trois mois. Certains patients présentent des symptômes de dépendance après seulement un mois (78), avec des comportements associés de nomadisme médical (*doctor shopping*) ou pharmaceutique et des falsifications d'ordonnances. Le comportement de *doctor-shopping* se définit par l'obtention de quantité plus importante d'un médicament par le recours simultané à des prescripteurs différents, sur une même période de temps (79). Le sevrage du tramadol est d'autant plus complexe qu'il agit à la fois comme un antidouleur et un antidépresseur. Au-delà de la prévention, trois équipes françaises de chercheurs consacrent actuellement leurs efforts à mettre au point des alternatives moins risquées aux antidouleurs opioïdes. Les pistes explorées impliquent notamment des substances endogènes, les enképhalines (80).

Partout en Europe, des recommandations de prise en charge de la douleur chronique ont été mises en place par les sociétés savantes : celles de l'European Association for Palliative Care (EAPC) en 2012 et celles de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) en 2018 (81,82). Elles concernent la prise en charge des douleurs cancéreuses et proposent les opioïdes forts, mais à faible posologie comme une alternative aux opioïdes de palier 2. D'autres pays d'Europe ont eux aussi mis en place des mesures pour prévenir la propagation de l'épidémie, c'est le cas des pays nordiques qui ont développé un système de prescription électronique (e-prescription), le Danemark étant leader de ce système avec près de 100 % de e-prescriptions (83). Reste à savoir si ces mesures suffiront sans verser dans « l'opiophobie ». Les décisions ne doivent en effet pas viser à diminuer l'augmentation de leur consommation, qui est un indicateur d'amélioration de la prise en charge de la douleur, mais inciter à mieux les prescrire.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : Marion ROBERT

TITRE :

CRISE DES OPIOIDES A TRAVERS LE MONDE : UNE ETUDE
EXPLORATOIRE A PARTIR DE LA BASE DE PHARMACOVIGILANCE DE
L'OMS

CONCLUSION :

Les politiques de santé, les recommandations d'experts et de sociétés savantes ont permis le développement et l'amélioration de la prise en charge de la douleur, avec des outils d'évaluation bien plus pertinents depuis quelques années. Malheureusement, des dérives sont également constatées, notamment aux Etats-Unis, avec l'épidémie d'overdoses communément appelée « crise des opioïdes ». L'objectif de ce travail était de cartographier les signaux d'abus et de dépendance à travers le monde pour 5 opioïdes largement utilisés. Cette étude de disproportionnalité combinée avec une analyse de clusters, réalisée à partir des données de la base de pharmacovigilance de l'OMS, a mis en évidence un profil d'abus et de dépendance important vis-à-vis des opioïdes dans plusieurs pays, certains déjà connus (États-Unis, Canada, Royaume-Uni, Australie) et d'autres non (Allemagne et France). La consommation des opioïdes a doublé en France ces dernières années, sans que l'on observe une épidémie de décès par overdose comparable à celle qui sévit aux Etats-Unis. Notre approche originale, portant sur la comparaison du profil d'abus et de dépendance aux opioïdes entre États, indique pourtant une parenté entre la France et les Etats-Unis vis-à-vis de ces risques. Si la crise des opioïdes venait à traverser l'Atlantique pour s'installer avec la même ampleur dans notre pays, peu d'outils ont été mis en place à ce jour pour y faire face. Nos résultats soulignent ainsi la nécessité de poursuivre les actions de prévention concernant le risque d'abus et de dépendance aux opioïdes. La mobilisation du secteur médical sur les risques inhérents à la prise de ces médicaments, l'instauration d'un accompagnement des malades pour le sevrage après un long traitement, un renforcement de la formation initiale et continue des professionnels de santé vis-à-vis de ces risques sont des mesures nécessaires, sans pour autant restreindre la prise en charge de la

douleur. La crise des opioïdes se distingue par sa complexité, justifiant une approche multidimensionnelle (médicale, sociale, économique, politique) et une vigilance étroite afin d'éviter qu'elle ne touche l'Europe dans un avenir plus ou moins proche.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le :

LE DOYEN


Michel SEVE



LE DIRECTEUR DE THESE :

Centre d'Evaluation et d'Information
sur la Pharmacodépendance
Addictovigilance
CHU de Grenoble
Pavillon E - CS 10217
38043 GRENOBLE Cedex 9
Tél. : 04.76.76.51.46
Fax : 04.76.76.56.55

LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :



BIBLIOGRAPHIE

1. Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2013-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 4 janv 2018;67(5152):1419-27.
2. Odds of Dying [Internet]. Injury Facts. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: <https://injuryfacts.nsc.org/all-injuries/preventable-death-overview/odds-of-dying/>
3. Weisberg DF, Becker WC, Fiellin DA, Stannard C. Prescription opioid misuse in the United States and the United Kingdom: Cautionary lessons. *International Journal of Drug Policy.* 1 nov 2014;25(6):1124-30.
4. Donovan PJ, Arroyo D, Pattullo C, Bell A. Trends in opioid prescribing in Australia: a systematic review. *Aust Health Rev.* avr 2020;44(2):277-87.
5. Verhamme KMC, Bohnen AM. Are we facing an opioid crisis in Europe? *The Lancet Public Health.* oct 2019;4(10):e483-4.
6. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. ANSM [Internet]. févr 2019; Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/19/20201019-rapport-antalgiques-opioides-fev-2019-3-pdf-2019-03-06.pdf>
7. Jouanjus E, Gibaja V, Kahn J-P, Haramburu F, Daveluy A. Signal identification in addictovigilance: the functioning of the French system. *Therapie.* avr 2015;70(2):113-31.
8. Pharmacodépendance (Addictovigilance) - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 févr 2021]. Disponible sur:

[https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)

9. Quelques définitions [Internet]. Addictovigilance Paris. 2013 [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: <http://addictovigilance.aphp.fr/glossaire/>
10. convention_1961_fr.pdf [Internet]. [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_fr.pdf
11. Pariente A. Pharmacoepidemiology : an another kind of drug surveillance. 2015;6.
12. Montastruc J-L, Sommet A, Montas F, Moulis G, Bagheri H, Damase C. Pharmacoepidemiology : definition, methods and applications. 2015;12.
13. Faillie J-L, Montastruc F, Montastruc J-L, Pariente A. L'apport de la pharmacopidémie à la pharmacovigilance. Therapies. 1 avr 2016;71(2):203-9.
14. Hoffman KB, Demakas AR, Dimbil M, Tatonetti NP, Erdman CB. Stimulated reporting: the impact of US food and drug administration-issued alerts on the adverse event reporting system (FAERS). Drug Saf. nov 2014;37(11):971-80.
15. Faillie J-L. Les études cas–non cas : principe, méthodes, biais et interprétations. Therapies. mai 2018;73(3):247-55.
16. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. Drug Information Journal. 1 sept 2008;42(5):409-19.
17. UMC | VigiBase: signalling harm and pointing to safer use [Internet]. [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/>

18. Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. vigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. *Drug Saf.* janv 2014;37(1):65-77.
19. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf.* févr 1999;20(2):109-17.
20. World Health Organization. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. International statistical classification of diseases and related health problems. 10e rev., édition 2008. 2009;3.
21. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
22. intguide_21_1_french.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_21_1_french.pdf
23. SMQ_intguide_23_1_French.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/SMQ_intguide_23_1_French.pdf
24. Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FH, Gribnau FW. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf.* juin 1997;16(6):355-65.
25. Patadia VK, Coloma P, Schuemie MJ, Herings R, Gini R, Mazzaglia G, et al. Using real-world healthcare data for pharmacovigilance signal detection - the experience of the EU-ADR project. *Expert Rev Clin Pharmacol.* janv 2015;8(1):95-102.
26. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet.* 23 oct 1982;2(8304):937.

27. Candore G, Juhlin K, Manlik K, Thakrar B, Quarcoo N, Seabroke S, et al. Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases. *Drug Saf.* juin 2015;38(6):577-87.
28. dmh261_Zhao.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2021]. Disponible sur: http://chbrown.github.io/kdd-2013-usb/workshops/DMH/doc/dmh261_Zhao.pdf
29. Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* août 2004;13(8):519-23.
30. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* févr 2002;11(1):3-10.
31. Wisniewski AFZ, Bate A, Bousquet C, Brueckner A, Candore G, Juhlin K, et al. Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf.* 2016;39:469-90.
32. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol.* juin 1998;54(4):315-21.
33. Lindquist M, Ståhl M, Bate A, Edwards IR, Meyboom RH. A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. *Drug Saf.* déc 2000;23(6):533-42.
34. Hopstadius J, Norén GN. Robust discovery of local patterns: subsets and stratification in adverse drug reaction surveillance. In: *Proceedings of the 2nd ACM SIGHIT International Health Informatics Symposium* [Internet]. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 2012 [cité 3 sept 2021]. p. 265-74. (IHI '12). Disponible sur: <https://doi.org/10.1145/2110363.2110395>

35. Chevalier C. Approche globale du traitement de substitution aux opioïdes. EM-Consulte. 2017.
36. Cheatle MD. Prescription Opioid Misuse, Abuse, Morbidity, and Mortality: Balancing Effective Pain Management and Safety. *Pain Med.* oct 2015;16 Suppl 1:S3-8.
37. Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr.* oct 2015;38(5):152-5.
38. Casati A, Sedefov R, Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of medicines in the European Union: a systematic review of the literature. *Eur Addict Res.* 2012;18(5):228-45.
39. Douleur · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/douleur/>
40. Recommandations et référentiels [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/recos-et-referentiels/>
41. Douleur - hopital.fr - Fédération Hospitalière de France [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.hopital.fr/Vos-dossiers-sante/Prevention-et-sante-publique/Douleur#64721>
42. Netgen. Prévenir la « crise des opioïdes » de ce côté-ci de l'atlantique [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-621/Prevenir-la-crise-des-opioides-de-ce-cote-ci-de-l-atlantique>
43. Aquina CT, Marques-Baptista A, Bridgeman P, Merlin MA. OxyContin abuse and overdose. *Postgrad Med.* mars 2009;121(2):163-7.

44. Dyer O. Kentucky seeks \$1bn from Purdue Pharma for misrepresenting addictive potential of oxycodone. *BMJ*. 6 nov 2014;349:g6605.
45. Harrison ML, Walsh TL. The effect of a more strict 2014 DEA schedule designation for hydrocodone products on opioid prescription rates in the United States. *Clin Toxicol (Phila)*. nov 2019;57(11):1064-72.
46. Actualité - Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France - ANSM [Internet]. 2019 [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>
47. Abuse NI on D. Overdose Death Rates [Internet]. National Institute on Drug Abuse. 2021 [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.drugabuse.gov/drug-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>
48. Shipton EA, Shipton EE, Shipton AJ. A Review of the Opioid Epidemic: What Do We Do About It? *Pain Ther*. juin 2018;7(1):23-36.
49. Bernard SA, Chelminski PR, Ives TJ, Ranapurwala SI. Management of Pain in the United States—A Brief History and Implications for the Opioid Epidemic. *Health Serv Insights*. 1 janv 2018;11:1178632918819440.
50. Kolodny A, Courtwright DT, Hwang CS, Kreiner P, Eadie JL, Clark TW, et al. The Prescription Opioid and Heroin Crisis: A Public Health Approach to an Epidemic of Addiction. *Annu Rev Public Health*. 18 mars 2015;36(1):559-74.
51. Koh H. Community Approaches to the Opioid Crisis. *JAMA*. 13 oct 2015;314(14):1437-8.

52. Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology*. 15 mai 2018;134(Pt A):121-32.
53. Neuman MD, Bateman BT, Wunsch H. Inappropriate opioid prescription after surgery. *Lancet*. 13 avr 2019;393(10180):1547-57.
54. Wagemakers FN, Hollingworth SA, Kreijkamp-Kaspers S, Tee EHL, Leendertse AJ, van Driel ML. Opioid analgesic use in Australia and The Netherlands: a cross-country comparison. *Int J Clin Pharm*. août 2017;39(4):874-80.
55. Kimber J, Hickman M, Strang J, Thomas K, Hutchinson S. Rising opioid-related deaths in England and Scotland must be recognised as a public health crisis. *Lancet Psychiatry*. août 2019;6(8):639-40.
56. Rosner B, Neicun J, Yang JC, Roman-Urrestarazu A. Opioid prescription patterns in Germany and the global opioid epidemic: Systematic review of available evidence. *PLoS One*. 28 août 2019;14(8):e0221153.
57. Radbruch L. Rising opioid prescriptions may not be a crisis. *BMJ*. 12 nov 2019;367:l6452.
58. Cherny NI, Baselga J, de Conno F, Radbruch L. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative. *Ann Oncol*. mars 2010;21(3):615-26.
59. UNITED NATIONSVienna, 2021INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD. Reportof the International Narcotics Control Board for 2020 [Internet]. 2021 [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.incb.org/incb/en/publications/annual-reports/annual-report-2020.html>

60. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2021 [Internet]. United Nations: Office on Drugs and Crime. 2021 [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html](http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html)
61. Ward JH. Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. *Journal of the American Statistical Association*. 1 mars 1963;58(301):236-44.
62. Hennig C. Dissolution point and isolation robustness: Robustness criteria for general cluster analysis methods. *Journal of Multivariate Analysis*. 1 juill 2008;99(6):1154-76.
63. Chenaf C, Ardid D, Eschalier A, Authier N. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity–mortality. *Journal of Pain and Palliative Care*. 2018;11.
64. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016. *JAMA*. 19 avr 2016;315(15):1624-45.
65. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ*. 8 mai 2017;189(18):E659-66.
66. Wakeman SE, Rich JD. Barriers to Medications for Addiction Treatment: How Stigma Kills. *Substance Use & Misuse*. 28 janv 2018;53(2):330-3.
67. Pham M, Cheng F, Ramachandran K. A Comparison Study of Algorithms to Detect Drug-Adverse Event Associations: Frequentist, Bayesian, and Machine-Learning Approaches. *Drug Saf*. juin 2019;42(6):743-50.
68. Ferreira L, Hitchcock DB. A Comparison of Hierarchical Methods for Clustering Functional Data. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*. 1 oct 2009;38(9):1925-49.

69. WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 2019 [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>
70. National Drug Strategy Household Survey 2019, Summary [Internet]. Australian Institute of Health and Welfare. 2019 [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.aihw.gov.au/reports/illicit-use-of-drugs/national-drug-strategy-household-survey-2019/contents/summary>
71. Vranken MJM, Mantel-Teeuwisse AK, Jünger S, Radbruch L, Lisman J, Scholten W, et al. Legal Barriers in Accessing Opioid Medicines: Results of the ATOME Quick Scan of National Legislation of Eastern European Countries. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 déc 2014;48(6):1135-44.
72. Duthey B, Scholten W. Adequacy of opioid analgesic consumption at country, global, and regional levels in 2010, its relationship with development level, and changes compared with 2006. *J Pain Symptom Manage*. févr 2014;47(2):283-97.
73. Petit C. Exploration de la corrélation entre le risque d'effet indésirable médicamenteux issu de méta-analyses et les mesures de disproportionnalité issues de la base de pharmacovigilance de l'OMS. :55.
74. Bu J, Liu W, Pan Z, Ling K. Comparative Study of Hydrochemical Classification Based on Different Hierarchical Cluster Analysis Methods. *Int J Environ Res Public Health*. 18 déc 2020;17(24):E9515.
75. L'addiction aux opiacés, première cause de mort par overdose en France. *Le Monde.fr* [Internet]. 15 oct 2018 [cité 26 sept 2021]; Disponible sur:

https://www.lemonde.fr/sciences/article/2018/10/15/mort-par-overdoses-d-opioides-la-france-aussi_5369749_1650684.html

76. Verholleman A, Victorri-Vigneau C, Fron M, Grall-Bronnec M, Cholet J. La crise des opiacés aux Etats Unis : quels enseignements pour la France ? French Journal of Psychiatry. 1 nov 2018;1:S132.
77. HAS. Bon usage des antalgiques opioïdes. Prévention et prise en charge du mésusage et des surdoses d'opioïdes. oct 2019;23.
78. Le Tramadol, antidouleur de la classe des opioïdes, placé sous surveillance en France. Le Monde.fr [Internet]. 16 janv 2020 [cité 26 sept 2021]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/societe/article/2020/01/16/l-agence-nationale-du-medicament-place-sous-surveillance-le-tramadol-un-medicament-opiace_6026029_3224.html
79. CR-CSP-PSA-2020.02.06-ADOPTÉ-pour-mise-en-ligne.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr/app/uploads/2020/07/CR-CSP-PSA-2020.02.06-ADOPTÉ-pour-mise-en-ligne.pdf>
80. Pharmaleads - A whole new class of safe and effective painkillers [Internet]. Pharmaleads. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.pharmaleads.com/>
81. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. oct 2012;23 Suppl 7:vii139-154.
82. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. févr 2012;13(2):e58-68.

83. ePrescribing-An-International-Review [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur:
<https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2018-05/ePrescribing-An-Intl-Review.pdf>

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Marion ROBERT

CRISE DES OPIOIDES A TRAVERS LE MONDE : UNE ETUDE EXPLORATOIRE A PARTIR DE LA BASE DE PHARMACOVIGILANCE DE L'OMS

RESUMÉ :

INTRODUCTION

La crise actuelle des opioïdes aux États-Unis a débuté il y a 20 ans pour devenir la principale cause de décès accidentels dans le pays. Elle est survenue suite à une forte hausse de la prescription d'opioïdes pour le traitement de la douleur. Cette situation locale inédite nous conduit à explorer les tendances de l'abus et de la dépendance aux opioïdes à travers le monde. Nous avons ainsi cherché à identifier les pays à fort risque de propagation de l'épidémie.

MATERIELS ET METHODES

L'étude a été réalisée à partir de la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS. Cinq opioïdes ont été inclus : le tramadol, le fentanyl, la codéine, la morphine et l'oxycodone. Pour chacun, un signal de disproportionnalité a été calculé par pays en utilisant le terme normalisé SMQ « *drug abuse and dépendance* ». Une analyse de clusters a ensuite été réalisée afin d'identifier des sous-groupes de pays présentant un risque comparable.

RESULTATS

Parmi 21 pays, quatre clusters distincts présentant un profil proche d'abus et de dépendance aux opioïdes ont été identifiés. Le groupe présentant le risque le plus élevé comprend les États-Unis, le Canada, le Royaume-Uni, l'Australie, l'Allemagne et la France, les deux derniers étant inattendus.

CONCLUSION

Notre étude met en évidence un risque de propagation de la crise des opioïdes en Europe. Le défi est d'encourager l'utilisation appropriée des opioïdes sans pour autant régresser en termes de prise en charge de la douleur.

MOTS CLÉS : pharmacovigilance, crise des opioïdes, analyse de disproportionnalité

FILIERE : Pharmacie Hospitalière – Pratique et Recherche