

L'oxycodone est-elle plus addictive que la morphine ?

Dr Jacques POUYMAYOU, Dr Stéphane ROBINET

Depuis près de deux décennies, les Etats-Unis (*et le Canada*) font face à une crise sanitaire sans précédent. La prescription massive d'opioïdes analgésiques, au premier rang desquels on retrouve l'oxycodone, sous la pression d'un marketing agressif venu des firmes pharmaceutiques, ont conduit à une hausse dramatique et constante des décès par overdose.

Le nombre augmente d'année en année (60 000 en 2016) et les mesures adoptées par les autorités sanitaires (*limitation des prescriptions, diffusion large de kits naloxone...*) ne semblent pas, pour l'heure, en mesure d'infléchir la tendance. Pour la première fois depuis des décennies, l'espérance de vie a baissé aux Etats-Unis en lien avec cette surmortalité liée aux overdoses opiacées.

S'il y a une évidence autour du potentiel fortement addictif des fentanyl transmuqueux à la cinétique rapide et brutale, la question du potentiel addictif de l'oxycodone se pose donc légitimement. D'autant que les pays les plus touchés par la crise des opioïdes sont ceux où l'oxycodone a pris une place importante, notamment par rapport à la morphine. C'est le cas des Etats-Unis, du Canada mais aussi, dans une moindre mesure, de l'Australie.

Il faut rappeler que l'oxycodone a été synthétisée en 1916. Ce n'est donc pas un nouveau médicament, comme ont tenté parfois de nous faire croire les firmes qui le commercialisent.

Simone de Beauvoir dans « Les Mandarins », en 1954, évoque déjà l'Eubine (*suppositoire à base d'oxycodone disponible depuis les années 20*) comme un médicament mi-analgique, mi-drogue opiacée. C'est en 1939 que l'oxycodone est introduite aux Etats-Unis pour la première fois. En 1950, le médicament Percodan est mis sur la marche [association d'oxycodone et d'aspirine].

Dès 1963, le procureur général de Californie mentionne l'abus de Percodan comme responsable d'un tiers des addictions dans son état.

En 1996, c'est la firme Purdue (*enseigne de Mundipharma aux US*) qui met sur le marché l'Oxycontin avec des méthodes condamnées aujourd'hui par la justice américaine : marketing mensonger notamment et minimisation du risque addictif pourtant déjà identifié. Il est reproché également à la firme des pratiques douteuses en matière de publicité directe auprès des patients eux-mêmes, pratique autorisée aux Etats-Unis et un travail intense de lobbying auprès des leaders d'opinion et des Sociétés Savantes.

The Promotion and Marketing of OxyContin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy

Art Van Zee, MD

American Journal of Public Health

La conséquence, ce sont des prescriptions très au-delà de la douleur cancéreuse, pour tout type de douleur et, pour faire simple, les américains avaient Oxycontin ou Percocet [oxycodone + paracétamol] (*mais aussi Vicodin [hydrocodone], l'analgique du Dr House*) dans leur armoire à pharmacie comme les français ont Doliprane ou Efferalgan dans les leurs.

Beaucoup d'articles ces dernières années ont identifié clairement la part de responsabilité de Mundipharma-Purdue dans la crise actuelle qui touche les Etats-Unis et le Canada, comme par exemple celui d'Adrienne Rey dans la revue Slate.

<http://www.slate.fr/story/159295/oxycontin-antidouleur-crise-opiaces-americains-accros-morts>

En voici quelques extraits :

OxyContin: l'incroyable saga de l'antidouleur qui décime les Américains

Aux États-Unis, la crise des opiacés fait rage. En 2017, elle a tué 64.000 personnes, devenant la première cause de mortalité accidentelle. Une famille –les Sackler– a construit sa fortune sur la vente du plus populaire de ces antidouleurs: l'OxyContin...

La Mortimer Sackler est une rose appréciée des horticulteurs pour l'élégance de sa corolle, son parfum entêtant et sa résistance aux maladies... Elle a été baptisée ainsi en 2010 pour honorer la mémoire du médecin éponyme, peu connu du grand public, mais père de l'un des antidouleurs les plus puissants au monde: l'OxyContin. Un médicament aujourd'hui accusé d'avoir déclenché une grave crise sanitaire aux États-Unis, où l'espérance de vie est en baisse –une première depuis cinquante ans. Ce recul s'explique en partie par les overdoses mortelles d'opiacés, qui tuent chaque jour 175 personnes, soit l'équivalent d'un Boeing 747 qui s'écraserait chaque semaine... Une situation dramatique, qualifiée «d'urgence nationale» par le président Trump.

À côté des antidouleurs pointés du doigt, comme le Fentanyl et le Percocet, un nom revient souvent, celui de l'OxyContin. Dérivé de l'oxycodone, un analgésique puissant classé comme stupéfiant par l'OMS, il est commercialisé depuis 1995 par le laboratoire pharmaceutique Purdue Pharma, fondé par les frères Sackler.

Dès sa mise sur le marché, cet antidouleur est considéré comme révolutionnaire. À la différence des formules existantes, l'OxyContin promet de soulager la douleur «en continu», sur une période de douze heures. Une particularité dont il tire d'ailleurs son nom, formé à partir de continuus.

En France, le recours à l'OxyContin est très réglementé. Il reste essentiellement prescrit dans le cas de douleurs cancéreuses [ndlr: ce qui n'est pas tout à fait exact, comme nous le verrons plus loin]. A contrario, depuis les années 2000, son usage s'est massivement répandu en Amérique du Nord, où il est désormais employé pour apaiser fibromyalgies, blessures sportives ou encore les douleurs liées à l'arthrose. Six ans après son lancement, l'OxyContin génère déjà près d'un milliard de dollars de bénéfice sur le sol américain.

Secrets, mensonges et séduction

Révolutionnaire, l'OxyContin ? Le Los Angeles Times en doute. En 2016, le journal révèle les conclusions confidentielles des tests cliniques réalisés par le laboratoire avant commercialisation. Résultat: sur les douze heures d'actions vantées, l'OxyContin ne procure un réel apaisement que de sept à huit heures.

Un «petit» mensonge aux lourdes conséquences, puisqu'il pousse à la surconsommation et peut entraîner le patient dans une spirale addictive. Quant au changement de formule en 2010, qui aurait pu être pris pour une reconnaissance de responsabilité, il n'aurait été engagé par Purdue Pharma qu'à des fins commerciales. Le brevet de l'OxyContin arrivant à terme, l'entreprise se serait ainsi assuré la mainmise sur le médicament, empêchant la création de génériques par des concurrents.

En 2007, lors d'un procès pour publicité mensongère, Purdue Pharma a plaidé coupable, reconnaissant «avoir exploité les idées reçues du corps médical», en laissant croire, à tort, que l'OxyContin était moins puissant [ndlr: moins addictif] que la morphine.

Une tromperie qui aurait fait partie d'un plan de communication à plus grande échelle, comme l'a révélé le New Yorker en octobre 2017. Le laboratoire s'est attiré les bonnes grâces de médecins éminents, à coups de séminaires et de campagnes d'information.

Lorsqu'il se retrouve inquiété par la justice, Purdue préfère négocier de coûteux arrangements plutôt que risquer un procès. Ce fut notamment le cas en 2015, où, accusé d'être responsable de l'épidémie de consommation d'opiacés, le laboratoire s'est engagé à payer vingt-quatre millions de dollars à l'état du Kentucky.

Le plus court chemin vers l'héroïne?

Pourtant, dès la fin des années 1990, on soupçonne ce médicament «miracle» de présenter un grand risque addictif. Il est facile de réduire un comprimé d'OxyContin à l'état de poudre, pour la sniffer ou se l'injecter –ce qui procure un effet proche de l'héroïne. Face aux critiques, Purdue Pharma sort une nouvelle formule en 2010, plus difficile à écraser. Une bonne idée, qui va pourtant se révéler désastreuse... Les accros à l'ancienne version vont mal vivre ce sevrage forcé et se tourneront vers des alternatives moins chères et plus dangereuses. Établi avec certitude, ce lien entre OxyContin et drogues dures, a fait l'objet de nombreux travaux de recherches.

On citera, entre autres, l'étude de trois économistes de l'Indiana parue en 2017 et intitulée «How the Reformulation of OxyContin Ignited the Heroin Epidemic» (Comme la nouvelle formule de l'OxyContin a initié l'explosion de consommation d'héroïne). Celle-ci montre qu'un tiers des consommateurs de cet antidouleur se sont ensuite tournés vers d'autres drogues –l'héroïne pour 70% d'entre eux.

D'après l'American Society of Addiction Medicine, quatre consommateurs d'héroïne sur cinq auraient d'ailleurs commencé avec des opiacés sur ordonnance. Aujourd'hui, un véritable marché noir s'est mis en place. À New York, par exemple, un cachet «d'Oxy» se négocie aux alentours de quatre-vingt dollars.


Mais, toutes ces publications qui démontrent la responsabilité de la firme Purdue Mundipharma dans la crise actuelle ne répondent pas néanmoins à la question : **l'oxycodone est-elle plus addictive que la morphine et autres opioïdes ?**

Au moins 3 études américaines, rapportées ici, suggèrent que l'oxycodone serait une molécule à part

1^{ère} étude – Zacny et al. sur les effets agréables de l'oxycodone et son potentiel d'abus

Cette étude, dont les résultats ont été publiés en 2008 dans la revue *Psychopharmacology*, a été menée sur une période de 6 semaines à raison d'une session par semaine.

L'équipe américaine du Dr Zacny, financée par le NIDA (*National Institute on Drug Abuse – Organisme gouvernemental américain en charge de la recherche sur les addictions*) a comparé, auprès de 20 personnes, l'utilisation de morphine et d'oxycodone.

	NIH Public Access Author Manuscript <i>Psychopharmacology (Berl)</i> . Author manuscript; available in PMC 2008 October 7.
Within-subject comparison of the psychopharmacological profiles of oral oxycodone and oral morphine in non-drug-abusing volunteers	
James P. Zacny and Stephanie A. Lichtor <i>Department of Anesthesia & Critical Care MC4028, The University of Chicago, 5841 S. Maryland Avenue, Chicago, IL 60637, USA</i>	

Malgré un nombre de participant qui semble faible, cette étude est inédite en son genre : Chacun des 20 participants constituait son propre témoin. A l'occasion de chaque session, la personne recevait en prise unique après tirage au sort : un placebo, de la morphine à 30 mg ou 60 mg ou de l'oxycodone à 10 ou 20 mg, si bien qu'à l'issue des 5 semaines de l'étude, chaque participant avait reçu l'ensemble des traitements.

Différents paramètres ont été évalués par l'intermédiaire de questionnaires : les effets objectifs ou subjectifs de chaque prise, les effets physiologiques ou encore les effets renforçants.

Résultats : les auteurs n'ont pas retrouvé de différence significative entre placebo et les plus faibles posologies d'opioïdes (30 mg de morphine ou 10 mg d'oxycodone).

Toutefois, des différences étaient observées pour les posologies les plus élevées (60 mg de morphine ou 20 mg d'oxycodone). Par rapport à la morphine, l'oxycodone a procuré aux participants des effets jugés plus agréables, amenant les auteurs à conclure à un risque d'abus plus important pour cette dernière :

La prise de 20 mg d'oxycodone était davantage associée à des sensations d'ébriété, de flottement ou de sensations corporelles agréables. Les participants déclaraient davantage apprécier ses effets, et souhaitaient plus fréquemment « en prendre à nouveau » ;

A l'inverse, lors des prises de 60 mg de morphine, les participants faisaient plus souvent état d'effets indésirables liés à une posologie élevée, tels que des phénomènes de bouche sèche, de somnolence ou

encore du fait de ne pas se sentir bien. En comparaison au placebo, à la morphine à 30 mg ou aux prises d'oxycodone, les personnes déclaraient moins fréquemment vouloir réitérer les prises.

A l'issue de leur étude, les auteurs concluent que 20 mg d'oxycodone présenteraient un risque d'abus plus élevé et moins d'effets aversifs (*qui dissuaderaient l'usage*) que 60 mg de morphine. A efficacité antalgique équivalente, les personnes recevant de l'oxycodone ressentiraient divers effets psychopharmacologiques et de façon plus intense.

Enfin, les auteurs précisent que leurs résultats récussent l'affirmation selon laquelle « *tous les opioïdes forts sont largement interchangeables pour un risque d'abus identique* ». Cela pourrait expliquer la raison pour laquelle la prévalence de l'usage hors cadre médical pour l'oxycodone est considérablement supérieure à celle de la morphine orale. Ils appellent aussi à la réalisation d'études directement auprès de personnes abusant des opioïdes.

La seconde étude (Comer et al.) répond à cet appel.

2^{ème} étude - Comer et al. Pour les usagers de drogues, l'oxycodone est « la Rolls Royce des opioïdes »

Cette deuxième étude a été publiée la même année que celle de Zacny et al. Financée également par le NIDA, elle a cherché à évaluer le potentiel hédonique de différents opioïdes administrés à des usagers d'héroïne.

Les 8 participants étaient tous consommateurs actifs, ne souhaitant pas rentrer en traitement, mais substitués par morphine pour les besoins de l'étude. Chacun a participé à 5 sessions, réparties sur 5 semaines, à l'occasion desquelles ils recevaient un opioïde au hasard, différent d'une semaine à l'autre : fentanyl, morphine, oxycodone, buprénorphine, ou héroïne.

Pour éviter les biais liés à des voies d'administration différentes, les traitements étaient pris par voie intraveineuse. Différents questionnaires évaluaient les effets subjectifs (*ressentis agréables et désagréables*). La posologie était augmentée selon le choix du patient : sur les deux heures que durait chaque session, la personne avait le choix entre recevoir une somme d'argent ou une administration supplémentaire de l'opioïde.



NIH Public Access

Author Manuscript

Neuropsychopharmacology. Author manuscript; available in PMC 2013 October 01.

Relative abuse liability of prescription opioids compared to heroin in morphine-maintained heroin abusers

Sandra D Comer, PhD¹, Maria A Sullivan, MD PhD¹, Robert A Whittington, MD², Suzanne K Vosburg, PhD¹, and William J Kowalczyk, BS¹

¹Department of Psychiatry, Division on Substance Abuse, New York State Psychiatric Institute

²Department of Psychiatry and Anesthesiology College of Physicians and Surgeons of Columbia University 1051 Riverside Dr., Unit 120 New York, NY 10032

Résultats : Quelle que soit la molécule, tous les opioïdes ont produit des effets psychopharmacologiques dont l'intensité augmentait avec la posologie.

La buprénorphine était la molécule qui semblait présenter le moins d'effets renforçants, les usagers de drogues avaient moins fréquemment envie d'en reprendre.

Oxycodone, morphine et héroïne, présentaient pour leur part des effets renforçants comparables. Cependant, les auteurs ont constaté qu'à la différence des autres opioïdes, la prise d'oxycodone, même à des posologies élevées, n'exposait pas les participants à des effets désagréables.

Pour les chercheurs, ces résultats sont concordants avec des entretiens réalisés auprès d'usagers d'héroïne : l'oxycodone est citée comme étant la « Rolls Royce » des opioïdes, produisant une « *défonce agréable* » sans les effets désagréables : « *Etant donné que la balance entre effets subjectifs positifs ou négatifs peut influencer le risque d'abus d'une substance, le fait que l'oxycodone ne produise virtuellement aucun effet négatif chez des patients abuseurs d'héroïne est particulièrement préoccupant* ».

En conclusion de l'article, il est noté que ces résultats soulèvent des inquiétudes concernant l'oxycodone : son profil pharmacologique, associé à sa facilité d'accès à l'époque de l'étude, pourrait contribuer à une prévalence élevée d'abus aux Etats-Unis.

Des explications neurobiologiques ?

A la suite de données épidémiologiques alarmantes, les études comparatives de Zacny et al. et de Comer et al. suggèrent que l'oxycodone présente un potentiel d'abus et de mésusage plus marqué que pour les autres opioïdes (*méthadone, buprénorphine, morphine, voire fentanyl*). Elles ont été depuis reprises dans différentes publications à travers le monde (Scandinavian journal of pain ; 2009), (Deutsches Arzteblatt International ; 2016). Ces résultats ont conduit à de nouvelles recherches portant désormais sur d'autres aspects plus fondamentaux, par l'intermédiaire d'études sur des modèles animaux ou in vitro.

3^{ème} étude - Vander Weele et al. Morphine et oxycodone, pas le même impact sur la dopamine

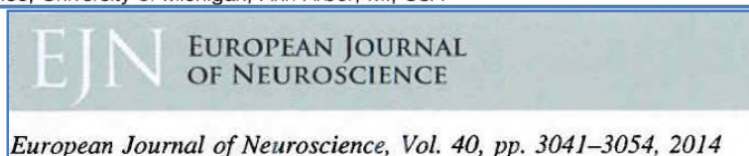
En 2014, l'équipe américaine du Dr Vander Weele a comparé, chez des rats, les effets de l'administration de morphine, d'oxycodone ou de placebo sur les taux de dopamine au niveau du circuit de la récompense (*impliqués dans le développement de phénomènes addictifs*).



Rapid dopamine transmission within the nucleus accumbens: Dramatic difference between morphine and oxycodone delivery

Caitlin M. Vander Weele,^{1,†} Kirsten A. Porter-Stransky,^{1,†} Omar S. Mabrouk,² Vedran Lovic,¹ Bryan F. Singer,¹ Robert T. Kennedy² and Brandon J. Aragona^{1,3}

¹Department of Psychology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA
²Departments of Chemistry and Pharmacology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA
³Program in Neuroscience, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA



L'oxycodone différait de la morphine de façon 'dramatic': seule, l'administration d'oxycodone était suivie d'un pic important et durable de dopamine, pouvant suggérer un risque addictif plus élevé pour cette molécule.

En 2015, Emery et al. publiaient dans la revue Behavioural Brain Research une autre étude menée chez l'animal, constatant la mise en œuvre de récepteurs dopaminergiques différents entre morphine et oxycodone.

Differential effects of oxycodone, hydrocodone, and morphine on the responses of D2/D3 dopamine receptors

Michael A. Emery^{a,b}, M.L. Shawn Bates^{a,b}, Paul J. Wellman^{a,b}, Shoshana Eitan^{a,b,*}

^a Behavioral and Cellular Neuroscience, Department of Psychology, Texas A&M University, 4235 TAMU, College Station, TX 77843, USA
^b Interdisciplinary Program in Neuroscience, Texas A&M Institute for Neuroscience (TAMIN), USA

Selon les auteurs, cette différence d'action sur les circuits de la dopamine pourrait expliquer un potentiel addictif variable selon les molécules. Les agonistes des récepteurs mu, comme l'oxycodone ou la morphine, n'ont pas le même impact sur les circuits de la récompense.

En conclusion

Il est indéniable que la crise des opioïdes nord-américaine est multifactorielle. Au carrefour de problématiques, sociétales, culturelles et sanitaires se pose la question d'une responsabilité de l'oxycodone, en tant que molécule ayant des propriétés qui lui sont propres et qui diffèrent d'autres opioïdes, notamment par son action sur les récepteurs kappa.

La surexposition à cette molécule, dans le cadre de pratiques commerciales condamnables et condamnées, ayant conduit à une trop large prescription hors douleurs cancéreuses, est certainement responsable de cette catastrophe sanitaire sans précédent ! Mais on ne peut écarter totalement l'idée que les effets psychoactifs et addictifs de l'oxycodone n'aient pas une part de responsabilité dans ce drame.



Nous avons écrit dans le Flyer en mai 2016 un article au titre provocateur : « **Oxycodone, objet marketing ou alternative à la morphine ?** » où nous évoquons déjà cet aspect lié à la molécule. https://rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Oxycodone_POUYMAYOU.pdf

La publication de cet article nous avait valu, ainsi qu'aux membres du Comité de Rédaction de la revue, des menaces de la part de Mundipharma, par le biais de cabinets d'avocats et de courriers de dirigeants. Mais, c'est un passé révolu depuis que la firme est attaquée de toutes parts, notamment par la justice pour sa responsabilité dans la crise nord-américaine des opioïdes.

Si disposer d'une alternative à la morphine, pour des patients en échec relatif ou avec des effets indésirables, est en soi une bonne chose, nous répondons clairement 'NON' à un ensemble d'affirmations sur la supposée supériorité de l'oxycodone ! Aucune revue de type Cochrane, méta-analyse ou étude contrôlée sérieuse ne peut laisser penser que l'oxycodone est plus efficace, mieux tolérée, plus maniable et plus efficace que la morphine, comme la firme a essayé de nous le faire croire, avec un marketing procédant plus par allégations que par la diffusion de preuves scientifiques.

A l'inverse, les variations génétiques dans son métabolisme (par le biais du cytochrome 2D6) incitent à la prudence, notamment pour des patients âgés ou polymédiqués. https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/mtabolisme_opioides.pdf

Ce sont ces mêmes variations génétiques qui ont conduit aux mesures de prudence prises depuis plusieurs années pour la codéine.

Les travaux de Desmeules et al. appuient largement les recommandations de prudence à manifester vis-à-vis de l'oxycodone.

RESEARCH PAPER

Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety

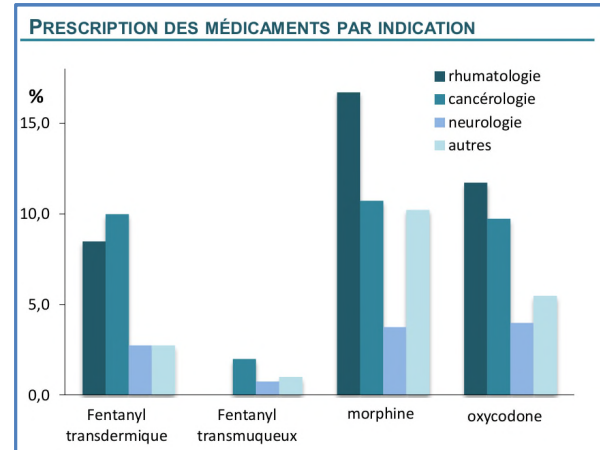
CF Samer^{1,2}, Y Daali^{1,2}, M Wagner³, G Hopfgartner³, CB Eap^{4,5}, MC Rebsamen^{2,6}, MF Rossier^{2,6}, D Hochstrasser^{2,6}, P Dayer^{1,2} and JA Desmeules^{1,2}

Nous pensons que les observations mentionnées ci-avant sur le potentiel addictif de l'oxycodone et les variations que subit son métabolisme devraient conduire à la prudence, surtout pour des utilisations hors douleurs cancéreuses (*notamment douleurs post-opératoires, rhumatologiques...*).

Rappelons-le, c'est la prescription de l'oxycodone, sortie du cadre des douleurs cancéreuses, qui peut être considérée comme le point zéro de la crise actuelle nord-américaine.

En France, la prescription des opioïdes forts hors douleur cancéreuse a toujours existé. Il y a des indications en rhumatologie et c'est traditionnellement la morphine qui était utilisée à ces fins. Mais, depuis quelques années, la prescription d'oxycodone est devenue majoritaire dans cette indication (*Enquête ASOS 2017, ci-contre*).

Jusqu'à il y a peu, la prescription des médicaments à base d'oxycodone (*Oxycontin, Oxynorm, Oxynormo*) était restreinte à la douleur cancéreuse. C'est finalement très récemment que les Autorités de Santé françaises ont élargi le remboursement des spécialités pharmaceutiques contenant de l'oxycodone !



Un e-dito de mai 2016, signé par les Prs Valeria Martinez, Christophe Lançon et le Dr Richard Lopez, au titre lui-aussi révélateur « *Comment l'épidémie américaine d'opioïdes analgésiques a été initiée par une firme pharmaceutique* » (1) et est-il avisé aujourd'hui d'élargir le cadre de prescription de l'oxycodone (aux enfants [US], aux douleurs non cancéreuses [FR]...) ? » mettait déjà en garde contre une mesure visant à élargir la diffusion de l'oxycodone, à un moment où la lecture de quelques articles mentionnés ici aurait pu inciter à réfléchir à cette décision administrative.

Cette décision ouvrait officiellement les portes de la rhumatologie à Oxycontin LP et ses formes dérivées à libération immédiate. Probablement dans le but de challenger le marché de la morphine.

https://rvh-synergie.org/images/stories/pdf/e-dito_10.pdf

Dernier coup marketing de Mundipharma en France, l'inscription au remboursement d'une 'nouvelle' spécialité à base d'oxycodone, notamment dans le syndrome des jambes sans repos, avec là-aussi beaucoup à redire sur la pertinence de cette ouverture ! A découvrir dans l'article ci-dessous ;

<https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Oxycodone-le-retour-oxsynia.pdf>

Pour finir

Il est peut-être temps pour les Sociétés Savantes et les Autorités de Santé (*comme la HAS*) de se prononcer sur la place des différents opioïdes, dans ce contexte particulier du risque addictif. Avec comme points de discussion possible :

- Les fentanyl transmuqueux doivent-ils être bannis du remboursement, dès lors qu'ils sont prescrits hors accès douloureux paroxystiques au cours du cancer avec traitement de fond associé ?
- L'oxycodone, pour laquelle il existe de forts soupçons sur son potentiel addictif, pourrait-elle voir sa prescription restreinte à la douleur cancéreuse, où elle devrait rester une alternative à la morphine, plutôt en seconde intention ?
- Dans les douleurs non cancéreuses ou post-opératoires, la morphine doit-elle être privilégiée si le recours à un opioïde fort semble utile ? Sauf étude indiscutable qui montrerait un meilleur rapport bénéfices-risques un autre opioïde ?

A ces trois questions, nous répondons OUI ! Et vous ?

Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêt dans le cadre de la rédaction de cet article