Traitements antalgiques, lutte contre le mésusage et l'abus médicamenteux

Aline Lepelletier

Définitions

- **Mésusage** : utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit non conforme à l'AMM ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (art R5121-152 CSP)
- **Abus** : usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique de médicaments ou de produits accompagnée de réactions physiques ou psychologiques nocives
- **Abus de substance psychoactive** : utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique (art R5132-97 CSP)

- **Abus**

  Concerne en particulier les analgésiques, les stimulants et les tranquillisants.

  Implique un détournement des indications thérapeutiques

  Objectif = renforcer l'effet attendu de la molécule, augmentation du dosage

Ces pratiques sont responsables d'intoxication, d'addiction (voire décès)

- Risque iatrogène
- Pathologies douloureuses
  - CCQ
  - Fibromyalgies

Prescription ou pas : rester vigilant

Les 10 premières substances actives faisant l'objet d'ordonnances suspectes en 2012

1. **LE ZOLPIDEM**
   (24,7 % des citations versus 23,5 % en 2011)
2. **LE BROMAZÉPAM**
   (8,9 % des citations versus 8,2 % en 2011)
3. **L'ALPRAZOLAM**
   (6,6 % des citations versus 7,8 % en 2011)
4. **LE ZOPICLONE**
   (6,6 % des citations versus 6,8 % en 2011)
5. **L'OXAZÉPAM**
   (6,3 % des citations versus 2,7 % en 2011)
6. **LE TRAMADOL,**
   seul ou en association avec le paracétamol (6,3 % des citations versus 2,7 % en 2011)
7. **LE PARACÉTAMOL**
   (4,8 % des citations versus 4,8 % en 2011)
8. **L'ASSOCIATION CODÉINE + PARACÉTAMOL**
   (4,4 % des citations versus 0,7 % en 2011)
9. **LA MORPHINE**
   (4,1 % des citations versus 2,4 % en 2011)
10. **LE DICLOFÉNAC**
    (4,1 % des citations versus 1,4 % en 2011)

Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance
Suivi spécifique

- **Addictovigilance** : en complément de la surveillance habituelle des effets indésirables (pharmacovigilance), il existe une surveillance spécifique des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné,

Cette surveillance repose sur un réseau de centres régionaux chargés de recueillir et d'évaluer ces cas : les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (**CEIP**). Ce réseau est piloté par l'ANSM.

Sur le terrain : dispositif OSIAP (ordonnances suspectes, indicateurs d'abus possible)

Nots : notifications spontanées = base de données

Plans de Gestion des Risques (PGR)

- Le plan de gestion des risques (PGR) a été mis en place en 2005 dans le cadre d'une réglementation européenne et **fait partie du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** d'un médicament.
- Un PGR est requis pour tous les médicaments contenant une **nouvelle substance active**. Il peut aussi être mis en place après la commercialisation du produit **si des changements significatifs interviennent** (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication) **ou si un risque important a été identifié après la mise sur le marché**.
- Il permet :
- de mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament
- de compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché
- de surveiller les conditions réelles d'utilisation.
- Il implique, lorsque nécessaire, des mesures complémentaires aux activités de routine, comme :
- une pharmacovigilance renforcée sur certains des risques mis en évidence dans le PGR
- des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou des études d'utilisation
- des mesures de minimisation du risque (documents d'information pour les professionnels de santé ou les patients).

Liste des médicaments

Médicaments	Substance active	Domaine ou classe thérapeutique	Risques motivants la surveillance
ABSTRAL, ACTIQ, EFFENTORA, INSTANYL, PECFENT	Fentanyl	Douleurs cancéreuses (accès paroxystiques)	⊕Risque d'abus et dépendance ⊕Risque de surdosage ⊕Risque d'utilisation hors-AMM ⊕Risque d'intoxication accidentelle, en particulier chez l'Enfant Risque d'usage détourné
CONTRAMAL, TOPALGIC et génériques IXPRIM et ZALDIAR	Tramadol (seul ou en association avec du paracétamol)	Antalgiques	⊕Risque de modification du profil de sécurité d'emploi en raison du report de prescription suite au retrait du marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène ⊕Risque d'abus et de dépendance ⊕Risque de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement Risque de surdosage volontaire
MEOPA : ANTASOL, ENTONOX, KALINOX, OXYNOX	Oxygène - protoxyde d'azote	Douleur (sédation consciente)	⊕Surdosage ⊕Abus et dépendance Usage détourné
RIVOTRIL	Clonazépam	Benzodiazépines	⊕Risque d'abus, de dépendance et d'usage détourné ⊕Risque d'usage hors-AMM Risque de soumission chimique

Médicaments et douleur

- **ABSTRAL, ACTIQ, EFFENTORA, INSTANYL, PECFENT (**Fentanyl)
  - Traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse

- **Mesures européennes mises en place dans le cadre du PGR**

  Sécurisation du produit et de l'accès au produit (emballage sécurisé, incitation des patients à garder le médicament hors de la portée et de la vue des enfants et à rapporter les produits à la pharmacie.

  Réalisation d'études de surveillance post-AMM et d'études d'utilisation spécifiques pour chaque produit

- **Mesures nationales mises en place dans le cadre du PGR**

  La restriction du cadre de prescription et de délivrance pour tous les produits à base de fentanyl (statut de médicament stupéfiant) :

  - Prescription sur ordonnance sécurisée, durée maximale de prescription limitée à 28 jours,

  - Délivrance limitée à 7 jours maximum (sauf mention expresse du prescripteur pour les formes orales)

Mésusage défini dans le cadre des PGR nationaux concerne :

l'utilisation hors AMM :(1) une utilisation chez des patients non cancéreux ou traités pour des douleurs non cancéreuses, (2) un traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant, (3) un non respect du protocole de titration, (4) une dose prescrite supérieure à celle recommandée dans le RCP, (5) un usage abusif, (6) une pharmacodépendance, (7) un surdosage, (8) une erreur de « switch» » entre deux formes à libération immédiate de fentanyl, (9) un détournement, et (10) une modification de la voie d'administration.

Lorsque les patients sont non cancéreux ou traités pour des douleurs non cancéreuses on retrouve très fréquemment, parmi les indications précisées, des prescriptions pour douleurs musculosquelettiques ou neurologiques.

Une très forte proportion des patients qui reçoivent une forme orale ou nasale de fentanyl pour une indication hors AMM ne bénéficient pas de traitement de fond opioïde ou ce traitement est insuffisant

le non respect des règles de titration,

l'usage abusif et détourné (toxicomanie, injection) et

l'usage criminel (soumission chimique)

- CONTRAMAL, TOPALGIC et génériques IXPRIM et ZALDIAR (tramadol)

  Les médicaments à base de tramadol, seul ou associé au paracétamol, sont indiqués pour le soulagement des douleurs modérées à sévères. C'est un antalgique opioïde de palier II (classification de l'OMS) comme la codéine.

  Le tramadol est disponible uniquement sur prescription médicale et commercialisé en France depuis 1997.

  Rappel : retrait du marché des spécialités contenant du dextropropoxyphène (Di-Antalvic, Propofan et génériques)

  report prévisible des prescriptions vers le tramadol => renfort dela surveillance de ces médicaments en mettant en place depuis 2009 un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

  Les résultats de ce suivi confirment le profil de sécurité du tramadol et les signaux déjà identifiés de dépendance, d'usage abusif et de survenue d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. L'augmentation du nombre des effets indésirables et des cas rapportés d'abus et/ou de dépendance est en rapport avec l'augmentation des ventes de tramadol. L'enquête de pharmacovigilance a confirmé la prédominance des effets indésirables psychiatriques, notamment confusion mentale ou hallucinations, neurologiques, dont vertiges, somnolence et convulsions, et gastro-intestinaux, essentiellement des nausées et vomissements. Elle a également mis en évidence des effets moins connus comme le risque d'hypoglycémie ou le risque d'hyponatrémie qui vont faire l'objet d'un ajout dans le RCP.

  Par ailleurs, l'Agence rappelle qu'elle a diffusé une recommandation sur la prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses en août 2011

- Rivotril (clonazepam)

  En 2006, l'Afssaps a instauré une surveillance renforcée du clonazépam (Rivotril®) *via* le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

  Le Rivotril® s'avère être largement utilisé hors AMM dans la prise en charge de la douleur (douleurs articulaires, douleurs neuropathiques ou autres douleurs) et également dans la prise en charge de l'anxiété, des troubles du sommeil ou autres troubles psychiatriques.

  En 2008 mise en place d'un plan de gestion de risque (PGR) au niveau national comprenant :

  - la réduction de la taille du conditionnement (de 40 à 28 comprimés par boites, mis sur le marché en juin 2008),
  - la mise à disposition d'un modèle unitaire hospitalier (août 2008),
  - la diffusion d'une lettre aux prescripteurs sur le bon usage et le risque de pharmacodépendance (juin 2008) ,
  - la modification galénique de la solution buvable afin de limiter les risques de soumission chimique.

  En 2011, les résultats du suivi d'addictovigilance présentés à la CNSP du 17 février (31/05/2011) (573 ko) ont montré la persistance de l'utilisation très importante du Rivotril® en dehors de ses indications, mais également l'émergence d'un trafic reposant principalement sur la falsification d'ordonnances.

  En mars 2012

  Mesure 1: sécurisation des prescriptions par application d'une partie de la réglementation des stupéfiants : la prescription des formes orales de Rivotril® doit être faite sur des ordonnances dites « sécurisées »

  Mesure 2 : restriction de la prescription initiale des formes orales de Rivotril® aux spécialistes en neurologie ou aux pédiatres qui devront la renouveler chaque année.

- PRAC : Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance
  - Mise en place en juillet 2012 (nouvelle réglementation européenne)
  - **surveillance des médicaments au sein de l'Union Européenne, renforcement du dispositif de pharmacovigilance.**
  - **Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments pour des raisons de pharmacovigilance, analyse les nouveaux signaux, les études de sécurité après autorisation de mise sur le marché (AMM), les rapports périodiques de sécurité, les plans de gestion de risque (PGR) et examine les résultats des inspections de pharmacovigilance.**

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) évalue les risques liés à l'utilisation des médicaments ainsi que les mesures de suivi et de gestion de ces risques.

- Exemple de décision du PRAC

Médicaments contenant de la codéine utilisés comme antalgique chez l'enfant (Codenfan®) supression de commercialisation : 2015

Aux termes de l'évaluation, le PRAC recommande de restreindre leur utilisation aux adolescents à la dose la plus faible possible et pour la durée la plus courte permettant d'atteindre l'effet antalgique.

En 2017

L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphane, de l'éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance - Point d'Information

17/07/2017

Med

Suite à la décision de la ministre des Solidarités et de la Santé Agnès Buzyn, d'inscrire tous les médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphane, de l'éthylmorphine ou de la noscapine sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance, l'ANSM publie ci-dessous la liste des médicaments concernés.

Par arrêté en date du 12 juillet , les conditions d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses relatives aux médicaments contenant de la codéine, de l'éthylmorphine, du dextrométhorphane ou de la noscapine, sont supprimées.

Par conséquent, les conditions de prescription et de délivrance des médicaments concernés sont désormais les suivantes au regard de la réglementation des substances vénéneuses :

- pour les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous forme de sirop: liste II
- pour les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous une forme pharmaceutique autre que sirop: liste I
- pour les médicaments à base de dextrométhorphane ou de noscapine quelle que soit leur forme pharmaceutique: liste I

La vente de ces médicaments sur les sites internet des pharmacies n'est plus possible.

Cette mesure fait suite à l'identification de nombreux cas d'abus et d'usage détournés de ces médicaments en particulier chez des adolescents et de jeunes adultes

- Ex : Purple drank : usage détourné de la codéine par les adolescents (mélange de sirops antitussifs à base de codéine et de prométhazine avec un soda)