

# 18

## Politiques publiques et perspectives de prévention

Les politiques publiques mises en œuvre pour limiter le mésusage ou l'abus des substances psychoactives médicamenteuses interviennent à différentes étapes dans le développement du médicament et tout au long de son parcours.

### Recommandations pré-AMM : évaluation du potentiel d'abus et stratégies galéniques

La première étape consiste à identifier le plus précocement possible un médicament dont le potentiel d'abus et de dépendance serait suffisamment important pour remettre en question son rapport bénéfice-risque lors de sa diffusion dans la population générale. Les grandes autorités de régulation du médicament, aux États-Unis comme en Europe, ont mis progressivement en place des recommandations afin que l'évaluation pré-AMM d'un médicament psychoactif inclue des études spécifiques permettant de mesurer ce potentiel.

La *Food and Drug Administration* (FDA) a publié différentes recommandations entre 1990 et 2003 pour la réalisation d'études précliniques et cliniques spécifiques, évaluant le potentiel de dépendance au cours des étapes de développement pré-AMM (Comer et coll., 2008 ; Carter et Griffiths, 2009). Les études précliniques permettent d'évaluer ce potentiel très tôt (dès l'exposition *in utero*), d'utiliser une large gamme de doses, et de suivre les mêmes animaux sur de longues périodes de vie. Plusieurs modèles comportementaux sont actuellement utilisés. Les études cliniques chez l'Homme explorent les comportements d'auto-administration, de discrimination, de *drug-liking*, ou intègrent un enregistrement spécifique des cas d'abus et de dépendance dans les essais cliniques de type phase II-III.

En Europe, l'*European Medicines Agency* (EMA) a proposé en 2006 des recommandations pour la phase préclinique afin d'anticiper les risques d'abus et de mésusage lors de l'utilisation du médicament en population générale. Les informations recueillies à cette étape pré-AMM permettent la mise en place d'une réglementation appropriée, au niveau international ou national, d'éventuelles mises en garde, ou la proposition d'indications restreintes ou de contre-indications.

Dans les phases de développement pré-AMM, sont également prises en compte les caractéristiques pharmacologiques et pharmaceutiques permettant de limiter l'attractivité des substances concernées. Il s'agit par exemple de développer des substances dont les propriétés pharmacocinétiques en limitent les effets intenses et rapides, de proposer des formulations galéniques conférant une cinétique plus lente (formes à libération prolongée ou retardée) et/ou limitant les possibilités d'utilisation par voie d'administration détournée (forme non injectable) (Wright et coll., 2006). Cependant, notamment à l'intention de patients algiques chroniques présentant des douleurs paroxysmiques pour lesquels l'obtention d'un soulagement rapide est indispensable, les laboratoires pharmaceutiques tentent de développer des formulations galéniques de produits anciens, moins contraignantes et permettant l'obtention d'un effet intense et très rapide (dispositifs transcutanés, dispositifs transmuqueux, sprays nasaux...). Ceci conduit à une dualité entre d'une part la nécessité d'une prise en charge optimale pour des patients atteints de pathologies chroniques lourdes et invalidantes et, d'autre part, la prévention du détournement d'usage de ces produits par une faible proportion de sujets, mais avec des conséquences en termes de santé publique potentiellement désastreuses. Une autre approche consiste à développer des formules associant deux substances, l'une étant un antagoniste des effets de l'autre en cas de détournement de la voie d'administration. Il s'agit par exemple de l'association d'un antagoniste opiacé des récepteurs  $\mu$  comme la naloxone, avec un agoniste tel que l'oxycodone indiqué dans la prise en charge de la douleur, ou avec un agoniste partiel comme la buprénorphine (Comer et coll., 2010). Lors de l'utilisation normale par voie orale (ou sublinguale pour l'association avec la buprénorphine), la naloxone n'exerce pas d'effet au niveau central (et limiterait les effets indésirables digestifs par une fixation au niveau des récepteurs périphériques) et donc ne neutralise pas l'effet analgésique de l'oxycodone ou l'effet substitutif de la buprénorphine (Raffa et Pergolizzi, 2010). En cas d'injection par voie intraveineuse du médicament écrasé, le sujet ne ressent pas (au mieux) les effets opiacés recherchés, et (au pire) présente les signes d'un syndrome de sevrage, selon le rapport de dose entre l'agoniste et l'antagoniste. Cette approche s'est développée au début des années 2000 aux États-Unis, principalement en réponse à l'augmentation des cas de détournement d'usage des analgésiques opiacés (Cone, 2006 ; Raffa et Pergolizzi, 2010 ; Smith, 2011). Plusieurs formulations de ce type ont obtenu une AMM de la FDA ou de l'EMA au cours des dernières années, sans pour autant que l'efficacité en termes de réduction des pratiques d'injection n'ait été formellement démontrée dans le contexte de la vraie vie (Anonyme, 2007 ; Alho et coll., 2007 ; Simojoki et coll., 2008 ; Johanson et coll., 2011 ; Larence et coll., 2011). La plupart des études montrent que les pratiques de détournement de la voie d'administration persistent quel que soit le produit.

Bien que la littérature nord-américaine sur ce sujet soit abondante, le plus souvent sous forme de revue ou de recommandations théoriques (Manchikanti, 2006 ; Sellers et coll., 2006 ; Henningfield et Schuster, 2009 ; Raffa et Pergolizzi,

2010 ; Schneider et coll., 2010), il manque actuellement un recul suffisant pour estimer l'impact de ces démarches galéniques sur les conséquences, en termes de santé publique, ainsi que leur articulation avec d'autres méthodes de surveillance et de prévention de l'abus orientées sur la prescription.

Cette préoccupation centrée sur la galénique est également présente en France depuis plusieurs années, concrétisée par des incitations à développer des formes galéniques non détournables<sup>199</sup> comme la formulation de la méthadone gélule non injectable. La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) a évoqué régulièrement le problème du détournement des médicaments, dans le cadre de leur évaluation à la fois pré- et post-AMM. Elle a déjà demandé des modifications galéniques afin de limiter le détournement, et également émis des avis défavorables à la commercialisation de produits en raison d'une galénique pouvant inciter au détournement (par exemple des formes liquides ou très rapidement solubles d'hypnotiques ou de sédatifs). Plusieurs types de détournement pour lesquels les caractéristiques galéniques peuvent jouer un rôle primordial ont ainsi été soulignés :

- le détournement de la voie d'administration pour obtenir des effets plus rapides et/ou plus intenses (« positifs » et/ou de « défonce ») ;
- l'usage détourné à des fins de soumission chimique : administration d'un ou plusieurs produits psychoactifs à des fins criminelles (viol, acte de pédophilie) ou délictuelles (violence volontaire, vol), à l'insu de la victime ou sous la menace ;
- l'usage accidentel observé chez l'enfant et lié à des formes galéniques attractives.

En 2001, la CNSP avait proposé l'application systématique de mesures galéniques à tous les médicaments impliqués dans la soumission chimique, mais cette proposition n'a pas été mise en œuvre ; les mesures prises sont restées sporadiques, au cas par cas, selon le problème identifié (Victorri-Vigneau, 2011). Il n'existe ni réglementation ni recommandation quant aux spécifications des formes pharmaceutiques potentiellement sujettes au détournement, alors que les autorités sanitaires peuvent retarder ou refuser la mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques lors de la demande d'AMM, en raison d'un risque suspecté de détournement d'usage. Afin de pallier les inconvénients liés à cette absence de cadre réglementaire, l'Afssaps a créé fin 2007 un groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments » rattaché à la commission d'AMM. Celui-ci est chargé de deux missions principales : d'une part, l'élaboration de recommandations galéniques, en concertation avec

199. ANAES et Afssaps. Recommandation pour la pratique clinique. Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés. Juin 2004. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272329/reduire-les-mauvaises-utilisations-des-medicaments-de-substitution-des-opiaces](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272329/reduire-les-mauvaises-utilisations-des-medicaments-de-substitution-des-opiaces)

les laboratoires pharmaceutiques, afin de développer des médicaments susceptibles d'être moins détournés, selon trois axes de travail<sup>200</sup> ; d'autre part, l'évaluation au cas par cas du rapport bénéfice/risque sur le plan galénique des médicaments identifiés comme « sensibles », en développement ou déjà commercialisés.

Il n'est donc pas possible de mesurer aujourd'hui l'impact de ces stratégies galéniques sur la limitation du détournement d'usage des médicaments en France. En revanche, l'exemple de la mise sur le marché<sup>201</sup> de la méthadone gélule en France (forme galénique rendant le détournement de la voie d'administration difficile) est plutôt un signal positif de cette démarche. En effet, les données recueillies dans le cadre du programme de gestion des risques décidé lors de l'avis d'autorisation de mise sur le marché pour la forme sèche de méthadone, n'ont pas permis d'identifier de signal de détournement de la voie d'administration, au moins pour les deux premières années de commercialisation. Par ailleurs, ce suivi de vigilance intensif à partir des réseaux de pharmacovigilance, d'addictovigilance et de toxicovigilance, a permis d'identifier des situations de prescriptions simultanées, inappropriées, vraisemblablement par méconnaissance des propriétés pharmacologiques de base<sup>202</sup>, exposant les patients à un risque d'interaction médicamenteuse avec des conséquences néfastes sur le maintien du traitement de substitution. Cet exemple souligne l'intérêt et la nécessité d'avoir des méthodes de surveillance indépendantes, notamment pour identifier précocement tout signal d'abus ou de détournement.

## Programme de surveillance et de contrôle de la prescription

La mise en place de programmes de surveillance et de contrôle de la prescription (« *Prescription Monitoring Programs* », PMP), très développés aux États-Unis depuis la fin des années 1990, en réponse aux abus d'analgésiques opiacés, est une approche plus en aval, dont l'objectif est simultanément de surveiller les signes éventuels d'abus et de mésusage des médicaments psychoactifs (ces programmes peuvent également être mis en place pour des

---

200. Les recommandations sont actuellement en cours d'élaboration (selon 3 axes : soumission chimique, intoxications accidentelles, détournement de la voie d'administration), avec comme objectif d'être simples et générales, pour faciliter leur mise en œuvre. Elles ne doivent modifier ni la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la substance chez le patient, ni l'observance du patient, et elles ne doivent pas induire un changement majeur dans le procédé de fabrication des médicaments existants.

201. Commission d'AMM. Évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour une nouvelle forme pharmaceutique, gélule, de méthadone. 18 septembre 2007 [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/77e3c80da7627e5abdc9a3c386604b7b.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/77e3c80da7627e5abdc9a3c386604b7b.pdf)

202. Plusieurs cas de syndrome de sevrage ont été rapportés chez des patients traités par méthadone (quelle que soit la forme) et recevant également de la naltrexone dans le cadre de la prise en charge d'une dépendance à l'alcool. La naltrexone est un antagoniste des récepteurs  $\mu$ , qui va donc antagoniser l'effet substitutif de la méthadone. Un délai d'au moins 10 jours doit être respecté entre les deux traitements pour éviter tout syndrome de sevrage. (Afssaps : Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM. Séance du jeudi 21 juillet 2011. Communiqué : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse>)

médicaments non psychoactifs) et d'apporter une réponse rapide. Par ailleurs, l'impact de mesures de minimisation du risque, éventuellement mises en place, peut être évalué rapidement en raison de la pérennité du système de surveillance. Les programmes de gestion des risques (PGR) accompagnant la mise sur le marché des nouveaux médicaments depuis 2005 correspondent à cet objectif (Johanson et coll., 2009).

### Programmes de gestion des risques

La coordination entre l'évaluation du potentiel d'abus et de détournement en amont de l'AMM, la prise de mesures réglementaires pour limiter au maximum le risque d'abus identifié et les systèmes de surveillance et de génération de signal post-AMM constituent un ensemble nommé *Risk Evaluation and Mitigation Strategies* (REMS), ou Plans de minimisation du risque (*Risk Minimization Action Plans*) (Wright et coll., 2008). Ainsi, la mise sur le marché du gamma-hydroxybutyrate de sodium (GHB) dans la narcolepsie (Fuller et coll., 2004 ; Zvosec et coll., 2009 et 2011) ou du fentanyl pour les douleurs paroxystiques s'est accompagnée d'un programme de minimisation du risque de détournement et de surveillance intensive des cas d'abus ou de dépendance à l'échelle internationale, ou avec une déclinaison nationale<sup>203</sup>. Ces programmes de gestion des risques sont également demandés par les autorités de régulation à l'échelle nationale pour répondre à une préoccupation de santé publique spécifique : PGR de la buprénorphine et de ses génériques et de la méthadone en France (Anonyme, 2009), oxycodone aux États-Unis (Cicero et coll., 2007 ; Hughes et coll., 2007 ; McCormick et coll., 2009 ; Brownstein et coll., 2010 ; Katz et coll., 2010). Pour la méthadone gélule, le plan de minimisation des risques mis en place dès la commercialisation de cette forme en avril 2008, donne pour l'instant une évaluation favorable de l'utilisation encadrée du médicament, sans signal d'abus ou de mésusage (Anonyme, 2009).

### Programmes de protection de la prescription

Parallèlement à ces programmes de gestion des risques, incluant pour certains une restriction ou un contrôle strict de la prescription et de la délivrance du médicament, on trouve dans la littérature plusieurs expériences plus ou moins anciennes de programmes de limitation des prescriptions frauduleuses ciblés sur un médicament donné (ou une classe) ou bien généralisés à l'ensemble des médicaments prescrits. Les stratégies de protection de la prescription se déclinent à travers le monde selon des supports technologiques plus ou moins sophistiqués : support papier sécurisé (carnets à souche pour la prescription des stupéfiants en France, remplacés par le support d'ordonnances sécurisées filigranées en

203. Afssaps. Mise sur le marché de XYREM® (oxybate de sodium) : informations importantes garantissant son bon usage. 12 Octobre 2006. [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mise-sur-le-marche-de-XYREM-R-oxybate-de-sodium-informations-importantes-garantissant-son-bon-usage/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mise-sur-le-marche-de-XYREM-R-oxybate-de-sodium-informations-importantes-garantissant-son-bon-usage/(language)/fre-FR)

1999) (Baumevielle et coll., 2009) ; ordonnances à plusieurs feuillets comme les ordonnances tripliquées dans les années 1990 dans l'État de New York pour les benzodiazépines (Weintraub et coll., 1991) ; enfin, plus récemment, support électronique de prescription, reliant directement le prescripteur à l'exécutant pour la délivrance du médicament, généralisé en Suède (Rahimi et Timpka, 2011) ou dans quelques États nord-américains (Butler et coll., 2008 ; Passik et coll., 2010). Les résultats de ces mesures sont mitigés ou non encore disponibles, notamment pour la généralisation de la prescription électronique sécurisée. En revanche, la mise en place des ordonnances tripliquées dans l'État de New York pour maîtriser la consommation et l'abus des benzodiazépines a fait l'objet de nombreuses publications dans la littérature internationale et constitue un cas d'école, avec des évaluations à court et long terme. Dans une revue récente, Fisher et coll. (2011) ont fait le point des données existantes sur l'impact des PMP visant à améliorer l'usage des benzodiazépines en diminuant le risque d'abus et de dépendance. Malgré une recherche bibliographique relativement exhaustive, les auteurs ont constaté que les 32 publications finalement retenues ne concernaient que le programme des ordonnances tripliquées de l'État de New York. Ce programme, mis en œuvre en 1989 en réponse à une forte utilisation de benzodiazépines avec un détournement vers le marché de rue, comportait la nécessité de réaliser toute prescription de benzodiazépines sur un support papier en 3 volets. Le prescripteur et le pharmacien conservaient chacun 1 volet, le 3<sup>e</sup> devant être envoyé au Département Santé de l'État par le pharmacien. La prescription était limitée pour une durée de 30 jours, non renouvelable, le prescripteur devant évaluer le patient lors de la prescription initiale. Dans quelques situations très ciblées (patients épileptiques, atteints de troubles paniques ou de troubles de l'attention, ainsi que les sujets âgés en fin de vie ou souffrant de douleurs chroniques), le pharmacien pouvait délivrer pour un maximum de 90 jours de traitement par benzodiazépines. Dix-huit des 32 publications, se rapportant à 15 études spécifiques, concernaient des études d'utilisation de médicaments ou des séries de cas, 12 publications correspondaient à des commentaires sur les études précédentes ou des lettres à l'éditeur (principalement des lettres ouvertes de prescripteurs rapportant leur ressenti négatif de la mise en place de ce PMP) et enfin 2 rapports gouvernementaux comportaient des données d'évolution de consommation des benzodiazépines au travers des bases de données médico-administratives (bases de données de remboursement des soins médicaux pour les sujets affiliés à des systèmes d'assurance maladie spécifiques).

Le tableau 18.I présente les études identifiées par Fisher et collaborateurs ayant analysé l'impact du programme sur la prévalence d'usage des benzodiazépines à travers différentes études d'utilisation en population générale ou sur des sous-groupes.

Dans le tableau 18.II, qui recense les études dont les résultats abordent d'autres indicateurs que la prévalence d'utilisation des benzodiazépines, seules ont été retenues les études dont la méthodologie permettait une analyse suffisamment

robuste de l'impact du programme. Ainsi, les séries de patients psychiatriques évalués quant à leur consommation de benzodiazépines, mais sans élément objectif de comparaison à une situation sans PMP, n'ont pas été retenues.

Dans la plupart des études en population générale ou en population ciblée, la mise en place des ordonnances tripliquées a conduit à une diminution globale, à court terme, de la consommation des benzodiazépines, mais avec un transfert de prescription vers d'autres substances psychoactives comme les carbamates, des antihistaminiques H1 comme la diphenhydramine, ou bien l'hydrate de chloral (sédatif). En parallèle, des études observationnelles avant-après PMP montrent un impact sur les conséquences de surdosage (diminution du nombre de surdosages aux benzodiazépines et de recours aux urgences), mais on ne peut pas exclure un transfert vers d'autres produits, potentiellement plus dangereux (Hoffman et coll., 1991). Les auteurs rapportent une augmentation de la létalité dans les surdosages impliquant les médicaments de substitution aux benzodiazépines, mais les travaux réalisés manquent de recul pour affirmer une telle évolution. Le transfert vers d'autres médicaments présentant des effets aussi délétères que les benzodiazépines a été particulièrement observé dans la population des sujets âgés (avec une augmentation de 25 % de l'usage de neuroleptiques comme sédatifs dans les maisons de retraite). Cependant, l'analyse de l'utilisation des benzodiazépines à distance de la mise en place des ordonnances tripliquées reste limitée à une période d'observation de 24 mois pour la plus longue. Malgré cette limite temporelle, la plupart des études montrent une diminution significative des utilisations non problématiques des benzodiazépines, avec notamment l'absence de stratégie de substitution et une diminution de la prise en charge médicale des patients psychiatriques (tableau 18.I). À plus long terme encore, des auteurs ont rapporté l'absence totale d'effets de cette diminution de la consommation de benzodiazépines sur l'incidence des fractures du col du fémur chez le sujet âgé (Wagner et coll., 2003 et 2007). De façon globale, les conclusions sur l'impact des ordonnances tripliquées mises en place dans l'État de New York en 1989, restent mitigées. D'une part, ce programme de restriction de la prescription s'est accompagné d'une diminution globale de la prévalence d'usage des benzodiazépines, mais cette diminution ne s'est pas avérée homogène en fonction de sous-groupes de la population. En particulier, les populations les plus marginalisées ou les plus vulnérables ont été affectées de façon plus marquée. D'autre part, les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence que ce type de programme a le moindre impact sur l'utilisation non rationnelle des benzodiazépines. En effet, même si ce PMP s'est accompagné d'une diminution du nomadisme pharmaceutique ou médical, ou d'une diminution du détournement des benzodiazépines vers le marché de rue, les résultats des études convergent pour montrer que le programme a eu un impact plus marqué sur l'usage médical justifié que sur l'usage non médical justifié. Enfin, aucune étude n'a envisagé les effets potentiellement délétères de l'arrêt des benzodiazépines après la mise en place du programme, en dehors de la description de quelques séries de cas dont on ne peut tirer aucune conclusion.

**Tableau 18.1 : Caractéristiques des études évaluant l'impact du programme de surveillance des prescriptions (ordonnances tripliquées) dans l'État de New York, sur la prévalence d'utilisation de benzodiazépines (BZD) en population générale ou dans des sous-groupes définis**

Population étudiée Source de données	Référence	Type d'étude			Principaux résultats
		Comparaison avant-après	Séries temporelles	Groupe témoin	
Résidents de l'État de New York (population générale) IMS : <i>American National Prescription Audit</i> (Données de vente)	Weintraub et coll., 1991	1 <sup>er</sup> janvier 1988 au 1 <sup>er</sup> trimestre 1990 12 mois avant, 15 mois après	Non	Californie, New Jersey, Caroline du Nord	Diminution du nombre de prescriptions de BZD de 5,3 millions (1988) à 2,96 millions (1989) et 603 000 au 1 <sup>er</sup> trimestre 1990 Augmentation du % de prescriptions des hypnotiques non BZD dans l'État de New York, en comparaison avec diminution nationale (méprobamate +125 % <i>versus</i> -9 % ; hydrate de chloral +136 % <i>versus</i> -0,4 %)
<i>Bénéficiaires Blue Cross-Blue Shield</i> (Données de remboursement Rochester, New York)			Non	Non	Tendance à la diminution avant le PMP, -30 % après le PMP Augmentation des prescriptions des hypnotiques non BZD
Bénéficiaires Medicaid en ambulatoire <i>Medicaid Management Information System</i> (données de remboursement)	Ross-Degnan et coll., 2004	12 mois avant, 24 mois après Quasi-expérimental	Oui	New Jersey	Diminution de BZD de 54,8 % dans l'État de New York (IC 95 % [51,4-58,3]), pas d'évolution dans le New Jersey % de réduction différent selon le type de bénéficiaires, le niveau de revenu, le sexe, la zone géographique, et les caractéristiques raciales (diminution plus importante pour les faibles revenus, les sujets de race noire, les femmes, le milieu urbain) Risque relatif ajusté avant-après PMP pour « usage problématique » : usage à long terme (>120 jours) 0,8 (IC 95 % [0,8-0,9]) ; usage continu (>330 jours) 0,7 (IC 95 % [0,6-0,7]) ; nomadisme pharmaceutique 0,5 (IC 95 % [0,4-0,7]) ; BZD ½ vie longue chez les sujets âgés 1,4 (IC 95 % [1,2-1,5]) ; usage problématique (au moins un) 0,8 (IC 95 % [0,8-0,9]) Substitution vers d'autres médicaments modérée



Population étudiée Source de données	Référence	Type d'étude			Principaux résultats
		Comparaison avant-après	Séries temporelles	Groupe témoin	
<i>Medicaid Management Information System</i>	Pearson et coll., 2006	12 mois avant, 24 mois après Suivi en 1995 (7 ans après PMP)	Oui	Pas d'état comme comparateur Comparaison entre patients et zones ethniques	Diminution des BZD dans tous les groupes Quartiers Noirs comparés aux Blancs, aux Hispaniques, aux 2 : niveau de consommation de base des BZD plus faible ; diminution plus marquée post PMP (persistance à 7 ans) ; plus de diminution de l'usage non problématique (OR ajusté : 1,78 (IC 95 % [1,47-2,17]) et de l'usage non problématique (OR ajusté 1,77 (IC 95 % [1,45-2,17]) Nomadisme pharmaceutique presque complètement éradiqué dans tous les quartiers Plus grande diminution observée chez les patients schizophrènes des quartiers Noirs
Medicaid	Weintraub et coll., 1991	1 <sup>er</sup> janvier 1988 au 1 <sup>er</sup> trimestre 1990	Non	Non	Diminution de prescription des BZD : de 1,5 million (1988) à 0,6 million (1989) et 0,218 million (1990), diminution en parallèle des dépenses en BZD (21,7 millions \$ en 1988 <i>versus</i> 10,4 millions \$ en 1989) Augmentation de prescription des hypnotiques non BZD (+115 % de dépenses) (3,9 millions \$ <i>versus</i> 8,4 millions \$) Dépenses totales psychotropes constantes (46,7 millions \$ <i>versus</i> 45,6 millions \$)
Sujets avec des troubles psychiatriques ou neurologiques chroniques identifiés dans le <i>Medicaid Management Information System</i>	Simoni-Wastila et coll., 2004	12 mois avant, 24 mois après	Oui	New Jersey	Diminution de l'utilisation des BZD de -48,1 % (IC 95 % [-50,0 -46,2]) 6 mois après le PMP dans l'État de New York, pas de changement dans le New Jersey Diminution plus marquée chez les patients épileptiques (-59,9 % (IC 95 % [-63,9 -55,9]) Augmentation discrète de médicaments de substitution dans l'État de New York, mais ne compensant pas la diminution des BZD

Population étudiée Source de données	Référence	Type d'étude			Principaux résultats
		Comparaison avant-après	Séries temporelles	Groupe témoin	
Patients hospitalisés identifiés dans le <i>Medicaid Management Information System</i>	Wagner et coll., 2003	1 <sup>er</sup> janvier 1988 au 30 novembre 1990	Oui	New Jersey	Diminution de l'utilisation des BZD post PMP dans l'État de New York uniquement, en moyenne de 45/1 000 sorties à 17/1 000 sorties. Diminution globale de 63,5 % (IC 95 % [-58,6 -68,3]) variable selon le diagnostic de sortie : accident ischémique cardiaque -72,5 % (IC 95 % [-55,5 -89,4]) ; cancers -69,4 (IC 95 % [-36,7 -100])  Différences selon les zones géographiques et le statut socio-économique : bas revenus -69 % <i>versus</i> hauts revenus -58 % ; zones urbaines -67 % <i>versus</i> zones rurales -51 %  Augmentation de l'utilisation de médicaments de substitution (buspirone, hypnotiques non BZD) ne compensant pas la diminution des BZD
Sujets de plus de 65 ans affiliés Medicaid (bases de remboursement)	Wagner et coll., 2007	12 mois avant et 21 mois après PMP	Oui	New Jersey	Diminution des BZD dans l'État de New York, de 40 % par mois avant le PMP, à 15 % par mois après, sans modification dans le New Jersey. Chez les femmes -60,3 % (IC 95 % [-66,3 -54,3]) ; chez les hommes -58,5 % (IC 95 % [-64,3 -52,8])  Pas de diminution significative du risque de fracture de la hanche avant et après le PMP, dans l'État de New York et du New Jersey
EPIC (base de données des délivrances en pharmacies)	McNutt et coll., 1994	12 mois avant et 12 mois après	Non	Non	Diminution des prescriptions de BZD de 11 123 (avril-juin 1988) à 6 113 (octobre-décembre 1989) ; du nombre moyen de prescriptions par utilisateur de 2,4 à 2,0 ; de la proportion d'utilisateurs à long terme de 48 %, à court terme de 56 % ; diminution quel que soit le groupe d'âge, sexe, statut marital ; diminution plus importante chez les sujets Noirs  Augmentation des autres psychotropes de 59 %  Augmentation globale de 26 % des dépenses pour les psychotropes (diminution de 22 % pour les BZD)
Résidents de maisons de retraite (programme SAGE) Tous les résidents dans les institutions couvertes par Medicaid et Medicare	VanHaaren et coll., 2001	Analyse rétrospective transversale répétée (1994-1995)	Non	Kansas, Maine, Mississippi, Dakota du Sud	Résidents dans l'État de New York moins fréquemment sous BZD (13 % <i>versus</i> 49 %)  Pas d'augmentation des médicaments de substitution dans l'État de New York par rapport aux autres États sans PMP

Population étudiée Source de données	Référence	Type d'étude			Principaux résultats
		Comparaison avant-après	Séries temporelles	Groupe témoin	
Dossiers médicaux de 809 résidents (8 institutions privées et 2 publiques)	Zulich et coll., 1992	6 mois avant et 6 mois après le PMP	Non	Non	Diminution de la proportion relative des BZD parmi les psychotropes (25 % à 10 %) 70 % des utilisateurs ont arrêté au moins une BZD après le PMP (syndrome de sevrage dans 14 %) Augmentation de médicaments de substitution : halopéridol 21 %, buspirone 8 %, hydrate de chloral 26 % ; diphenhydramine 14 %, phenobarbital 12 % Pas de modification significative du risque de chutes (RR=1,63 (IC 95 % : 0,37-1,06)) ; d'hospitalisations (RR=1,38 (IC 95 % : 0,65-2,91))

BZD : Benzodiazépines ; PMP : *Prescription Monitoring Program* ; SAGE : *Systematic Assessment of Geriatric Drug Use via Epidemiology*

**Tableau 18.II : Caractéristiques des études évaluant l'impact du programme de surveillance des prescriptions (ordonnances tripliquées) dans l'État de New York, sur d'autres indicateurs que la prévalence d'utilisation de benzodiazépines (BZD), en fonction de populations cibles**

Population étudiée Source de données	Référence	Type d'étude et objectif principal	Principaux résultats
<b>Résidents de l'État de New York (population générale)</b>			
Centre Anti Poison de New York City	Hoffman et coll., 1991	Étude rétrospective observationnelle Comparaison pré- et post- PMP du nombre de surdosages liés aux BZD et aux hypnotiques non BZD	Diminution du nombre de surdosages aux BZD (1 294 en 1988 <i>versus</i> 1 265 en 1989), mais augmentation des surdosages dus aux hypnotiques non BZD (111 <i>versus</i> 144) Plus grande létalité des surdosages aux hypnotiques non BZD (22 % <i>versus</i> 6 %)
NHDSA et DAWN	Fisher et coll., 2011	Comparaison des recours aux urgences avant (janvier 1987-décembre 1988) et après (janvier 1989-décembre 1990), incluant les tentatives de suicide	Diminution du nombre de recours : dépendance (1 145 avant ; 418 après) ; suicide (1 363 avant ; 632 après) Augmentation de la proportion des recours liés à un médicament sur prescription : dépendance (28 % avant ; 34 % après) ; suicide (43 % <i>versus</i> 35 %), mais peu de modification sur l'achat dans la rue (11 % pour dépendance)
<b>Population adulte</b>			
Bénéficiaires Medicaid et Medicare âgés de plus de 65 ans (données de remboursement)	Wagner et coll., 2007	Étude longitudinale (1988-1989) comparative (État de New York et du New Jersey), quasi-expérimentale Évaluation de l'impact du PMP sur les fractures du col du fémur Calcul d'un risque relatif ajusté sur âge, la catégorie d'éligibilité au système d'assurance maladie	Pas de modification du RR pour l'avant-après PMP, et pour les 2 États
Bénéficiaires âgés de plus de 55 ans Rapports de sortie et données médico-administratives des Hôpitaux de l'État de New York		Étude observationnelle rétrospective Comparaison des taux de fractures dans le 1 <sup>er</sup> trimestre avant et les 10 trimestres après le PMP Régression logistique ajustée sur âge et sexe	Pas de diminution significative du risque de fracture du col du fémur quel que soit le sexe Analyse de tendance (trimestre-intervention) non significative
Bénéficiaires EPIC (base de données des délivrances en pharmacies)		1 <sup>er</sup> janvier 1988 au 1 <sup>er</sup> trimestre 1990	Diminution des dépenses EPIC pour les BZD de 2 millions de \$ (entre 1988 et 1989)

NHDSA : *National Household Survey on Drug Abuse* ; DAWN : *Drug Abuse Warning Network* ; PMP : *Prescription Monitoring Programs* ; BZD : Benzodiazépines

## Contrôle de l'accessibilité aux médicaments

La limitation de l'accessibilité à certains médicaments psychoactifs constitue une méthode largement utilisée dans de nombreux pays (Breen et coll., 2004 ; Hoiseth et coll., 2009 ; Anderson et coll., 2010). Il peut s'agir soit d'une prohibition stricte d'une classe de médicaments ou de quelques produits spécifiques, assortie dans toutes les expériences réalisées dans différents pays, d'un transfert vers d'autres substances (autres médicaments moins contraints, ou bien substances illicites), soit d'une limitation avec un accompagnement sanitaire approprié.

### Accessibilité contrôlée pour les médicaments de substitution aux opiacés

Des auteurs suédois ont récemment analysé l'impact des modifications de la politique de substitution survenues en Suède entre 2000 et 2006 sur la morbidité et la mortalité liées aux opiacés (Romelsjo et coll., 2010). En Suède, la substitution par méthadone a été mise en place dès le milieu des années 1960, avec un encadrement et des critères stricts exigés des patients pour entrer dans ce cadre thérapeutique (au moins 4 ans de consommation par voie intraveineuse, patient de plus de 20 ans, pas de polytoxicomanie...). Avant la mise sur le marché de la buprénorphine en Suède en 1999, on estimait que moins de 10 % de la population dépendante aux opiacés avaient accès au traitement par méthadone. Contrairement à la méthadone, la substitution par buprénorphine n'a pas été accompagnée en Suède de mesures de restriction aussi sévères, en dehors de la recommandation de prescription par un médecin spécialisé en addictologie. En 2005, de nouvelles recommandations nationales ont harmonisé le niveau d'exigences pour les deux médicaments : 2 ans de dépendance pour la méthadone, 1 an pour la buprénorphine ; prise en charge dans des unités de soins spécialisées labellisées par le Ministère de la Santé, dirigées par un psychiatre ; contrat de soins individuel obligatoire.

L'évaluation de ces recommandations a été réalisée à partir de plusieurs sources : enquêtes dans les structures de soins en 2003 et 2005, analyse de tendances par modèle de régression linéaire pour les données de vente des médicaments, statistiques de décès nationales (par identification de codes de la Classification internationale des maladies – CIM-10 – en relation avec l'abus de drogues, codes F11.1, F11.2, T40.1 à T40.3), données des laboratoires de médecine légale, et enfin données de morbidité hospitalière, en comparant les périodes 2000-2002 et 2004-2006. Les résultats des enquêtes auprès des centres ont montré une augmentation du nombre de « *take-away doses* »<sup>204</sup> et une diminution des sorties de traitement pour défaut d'abstinence. Le taux de maintien sous traitement dans les centres, initialement

204. Doses emportées pour être consommées à l'extérieur du centre, en opposition à une administration supervisée, qui était la règle

élevé (80 %) est resté à ce niveau. Dans la période 2000-2006, l'utilisation de buprénorphine et de méthadone a été multipliée par 3 (estimation de 16,4 DDJ<sup>205</sup>/1 000 habitants/an en 2000 à 71,5 DDJ/1 000 habitants/an en 2006). Il a été observé une diminution significative de 20 à 30 % du nombre de décès et d'hospitalisations liés aux drogues opiacées entre 2000-2002 et 2004-2006. En parallèle, pour les mêmes périodes, le nombre de décès liés à la méthadone ou à la buprénorphine a augmenté de 118 %, soit 49 décès en 2006 pour 33 en 2002 (à mettre en perspective avec 140 décès liés aux opiacés, à l'exception de la buprénorphine et de la méthadone en 2006, contre 147 en 2002). L'analyse de corrélation par régression linéaire montre des corrélations statistiquement significatives entre l'évolution des données de vente et des indicateurs disponibles dans l'étude, à l'exception des décès pour lesquels un dosage positif à l'héroïne a été obtenu lors de l'autopsie. Les auteurs concluent à une évaluation globalement positive de l'assouplissement de la politique de substitution en Suède, même s'il ne s'agit que de corrélations d'ordre écologique et que d'autres facteurs non pris en compte peuvent avoir eu un impact dans cette évolution (Romelsjo et coll., 2010).

Le maintien d'une accessibilité contrôlée associée à une prise en charge plus médicalisée et un suivi renforcé des patients a été évalué en Grande-Bretagne. Comme dans de nombreux pays ayant adopté largement la méthadone comme traitement de substitution de la dépendance aux opiacés, le Royaume-Uni a été confronté dans les années 1990 à une augmentation du nombre de décès impliquant ce médicament (Strang et coll., 2010). En réponse à cette épidémie de décès, les autorités sanitaires ont choisi de mieux encadrer les traitements par méthadone en recommandant fortement une administration de méthadone journalière et supervisée. Cette supervision s'est progressivement mise en place en Écosse à partir de 1992-93 puis en Angleterre à partir de 1995.

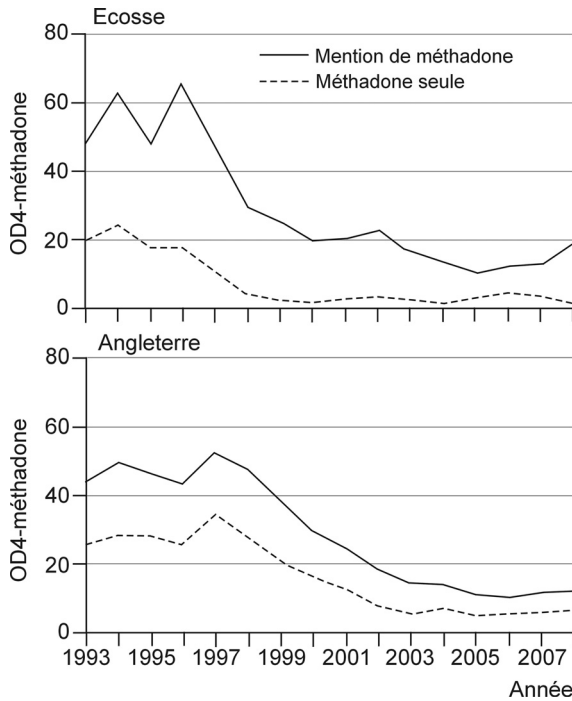
Pour évaluer l'impact de ces mesures, Strang et collaborateurs ont estimé un indicateur composite nommé OD4 (Strang et coll., 2010). Cet indicateur était défini comme le nombre de décès impliquant la méthadone rapporté à la quantité de méthadone prescrite annuellement, exprimé en nombre de décès par million de DDJ<sup>206</sup> de méthadone par an. À partir des données disponibles dans les rapports toxicologiques de décès, les auteurs ont analysé cet indicateur OD4 pour les décès impliquant seulement la méthadone, ou bien plus largement tous les décès mentionnant au moins la méthadone. L'analyse de cet indicateur entre 1993 et 2008, en Écosse et en Angleterre séparément (en raison du délai de mise en place en Angleterre), montre une diminution importante, décalée dans le temps pour l'Angleterre (figure 18.1), et correspondant à une diminution du nombre de décès sans aucune restriction du nombre de patients traités (le nombre de patients traités estimés passant de

---

205. DDJ : Dose définie journalière

206. Dans l'article de Strang et coll. (2010), la dose journalière a été fixée à 60 mg.

11 215 en 1993-1996 à 25 530 en 1997-2000 puis 90 781 en 2005-2008 en Écosse). Cette étude, malgré les limites inhérentes à l'analyse écologique des données, suggère un impact très positif de la généralisation de la supervision de méthadone sur la mortalité liée au produit, sans limitation de l'accès aux soins pour les patients relevant d'un traitement de substitution aux opiacés.



**Figure 18.1 : Indicateur de décès OD4 pour la méthadone en Écosse (en haut) et en Angleterre (en bas) entre 1993 et 2008 (d'après Strang et coll., 2010)**

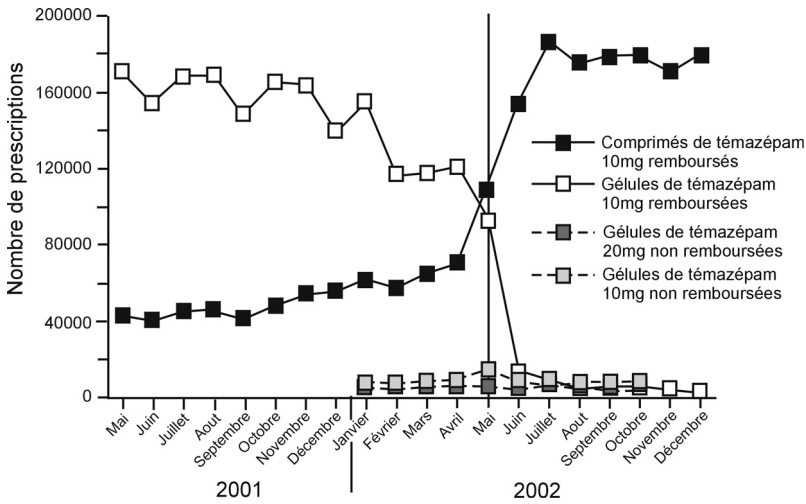
### Restriction du remboursement

La restriction du remboursement par les systèmes d'assurance maladie de certains médicaments est un moyen utilisé pour limiter l'accessibilité, et par voie de conséquence la prévalence de l'abus. En Europe, certaines catégories de médicaments psychotropes ne sont pas remboursées depuis plusieurs années (benzodiazépines non remboursées en Allemagne, Belgique, Italie, Danemark...), ou bien sont exclues du remboursement après constat d'une consommation suffisamment importante pour avoir des conséquences délétères en termes de santé publique. Lorsqu'intervient le déremboursement, on observe en général une diminution importante (mais pas toujours) de la consommation, ce qui peut suggérer une diminution en valeur absolue de l'abus et du mésusage, même s'il n'y a pas de diminution relative significative.

Cependant, il existe peu ou pas d'études ciblées sur les populations de sujets abuseurs, ni sur le transfert vers d'autres substances (en particulier illicites), car l'évaluation de l'impact de ces mesures repose le plus souvent sur les données de remboursement uniquement (les mesures de déremboursement étant le plus souvent décidées par les organismes d'assurance maladie avec une justification économique autant que de santé publique). Une évaluation globale de l'impact du déremboursement a été effectuée dans quelques rares exemples : en 2002, le Conseil Pharmaceutique Australien (*Australian Pharmaceutical Advisory Council*) a recommandé de ne plus rembourser le témazépam sous forme gélule, en raison d'un usage problématique de cette forme, plus facilement injectable que la forme comprimé, et donc également pourvoyeuse d'un risque infectieux et thrombotique accru chez les usagers de drogues « injecteurs ». Avant cette recommandation, les comprimés ainsi que les gélules de témazépam de 10 mg étaient pris en charge par le système d'assurance maladie (Breen et coll., 2004). Les gélules de 20 mg étaient seulement disponibles dans le secteur privé (prescrites par n'importe quel prescripteur, sans prise en charge par le système d'assurance maladie). À partir de mai 2002, pour pouvoir bénéficier d'une prise en charge, la prescription de gélule de témazépam a été soumise à une autorisation préalable de la Commission de l'Assurance maladie, l'ensemble des formes disponibles (comprimés et gélules de 10 mg, gélules de 20 mg) restant accessibles à la prescription dans le secteur privé, sans prise en charge par l'assurance maladie. En analysant l'évolution des prescriptions par une modélisation en séries temporelles auto-corrélées (modèle ARIMA), Breen et collaborateurs ont montré une modification des pratiques de prescription des médecins généralistes juste après la mise en place de la restriction, avec un transfert de la prescription des gélules vers les comprimés, se traduisant finalement par une discrète augmentation du taux de prescription de témazépam de 62 prescriptions/1 000 patients en mai 2002 à 70/1 000 en janvier 2003 (figure 18.2).

Dans le même temps, une enquête ciblée auprès des usagers a montré que la diminution attendue de la prescription de témazépam gélule, a été compensée par un transfert équivalent vers la forme comprimé, sans effet apparent sur les pratiques d'injection. Ce résultat souligne la faible efficacité des mesures de restriction isolées, sans accompagnement d'autres stratégies, par exemple de formation des professionnels de santé, d'information et de sensibilisation des patients (Breen et coll., 2004).





**Figure 18.2 : Nombre de prescriptions (non remboursées et remboursées) de témozépam en Australie de mai 2001 à décembre 2002 (d'après Breen et coll., 2004)**

### Impact des mesures réglementaires et des recommandations

Le bilan de l'impact des politiques fondées sur des mesures réglementaires strictes peut apparaître mitigé. La plupart des études identifiées convergent vers une conclusion commune, soulignant que ces mesures pourraient être optimisées par une implication et une sensibilisation plus importantes des différents acteurs, professionnels de santé et patients. Aux États-Unis, de très nombreuses expériences ont été proposées pour tenter d'apporter une réponse efficace à l'augmentation constante de l'abus d'analgésiques opiacés. Dans le domaine de l'algologie, les recommandations américaines préconisent, avant la mise sous traitement de patients douloureux chroniques non cancéreux et relevant d'un traitement par un opiacé, le recueil d'un consentement écrit du patient et la réalisation de tests urinaires pour dépister les mésusages (Manchikanti et coll., 2008 ; Chou et coll., 2009a et b). Ces recommandations ne sont pas limitées aux États-Unis et sont appliquées dans toute l'Amérique du Nord (Gourlay et coll., 2005). Une revue systématique récente de la littérature a identifié 102 études potentiellement éligibles, et retenu finalement 11 études (6 dans des centres de prise en charge de la douleur ; 5 dans le cadre de soins primaires) (Starrels et coll., 2010). Cette revue systématique conclut à un lien modeste entre contrat d'observance et/ou utilisation des tests urinaires pour le suivi des traitements aux opiacés et réduction des mésusages de ces mêmes produits dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses. Cependant, cette conclusion est surtout limitée par le faible niveau méthodologique des études, et par le peu de données en médecine ambulatoire (alors que c'est dans ce contexte que se fait principalement la prise en charge de ces

patients). Malgré les données limitées concernant l'intérêt clinique objectif de ces pratiques sur la prévention ou la diminution de l'abus et sur le respect de l'observance, d'autres motivations expliquent la diffusion du dépistage urinaire au cabinet du médecin : satisfaction des médecins utilisateurs qui ont l'impression de mieux maîtriser la gestion des patients algiques sous opiacés (Touchet et coll., 2005 ; Fagan et coll., 2008), diminution des recours aux urgences, amélioration de l'observance à long terme, maintien prolongé dans la prise en charge médicale dans certaines études observationnelles (Wiedemer et coll., 2007 ; Becker et coll., 2009 ; Barth et coll., 2010).

## Actions de formation et de prévention

Les actions de formation et de prévention auprès des professionnels ou de la population constituent une approche qui devrait être complémentaire des précédentes pour limiter l'abus ou le mésusage de médicaments psychotropes. Il existe de nombreuses publications rapportant principalement l'évaluation d'expériences de formation et de sensibilisation des pharmaciens d'officine en Amérique du Nord, Australie, Europe (Royaume-Uni) (Lafferty et coll., 2006 ; Hale et coll., 2009). Ces études soulignent le rôle clé de ces professionnels pour les médicaments d'automédication et les médicaments de substitution aux opiacés (MacFadyen et coll., 2001 ; Wazaify et coll., 2006 ; Boothby et Doering, 2007 ; Winstock et coll., 2007). Toutefois, quel que soit le contexte géographique ou les médicaments concernés, la plupart des études disponibles montrent la nécessité d'élargir la population de professionnels impliqués dans l'identification et la prise en charge de l'abus ou du mésusage des médicaments psychoactifs. Enfin, les programmes de prévention en population générale abordant le problème spécifique de l'abus et du mésusage des médicaments sont rares et toujours intégrés dans une approche générale de l'usage problématique de substances psychoactives, qu'elles soient médicamenteuses ou non. Ainsi, dans la synthèse et recommandations du NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) pour la mise en place d'interventions visant à réduire l'abus dans les populations vulnérables, notamment enfants et adolescents, on ne retrouve aucune expérience ayant abordé spécifiquement le mésusage de médicaments, mais principalement le tabac, l'alcool et le cannabis (NICE, 2007).

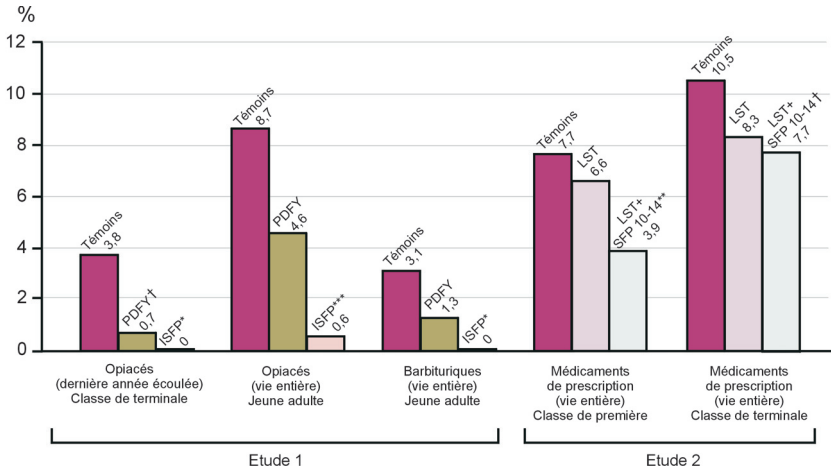
Deux publications américaines récentes rapportent des résultats encourageants de programmes éducationnels en milieu scolaire à court terme (Gruenewald et coll., 2009), et à long terme (Spoth et coll., 2008). L'étude de Gruenewald et coll. (2009) a porté sur un programme mis en place dans trois communautés rurales d'Alaska auprès d'adolescents de 5<sup>e</sup> (10-11 ans) et 6<sup>e</sup> « grades » (11-12 ans)<sup>207</sup>. Ce programme combinait des actions « environnementales » (restrictions de vente aux mineurs et affiches d'information sur

les produits légaux à risque dont la prévalence d'usage est de l'ordre de 20 % chez les jeunes en Alaska : solvants tels que colles, hydrocarbures... ; et médicaments tels que antitussifs, médicaments en vente libre), et un programme de prévention (curriculum *ThinkSmart*) en milieu scolaire, sous la forme de 15 sessions hebdomadaires de 1 heure, abordant les connaissances et les croyances des adolescents sur les différents produits (alcool, tabac, drogues illicites et produits légaux à risque). À court terme (c'est-à-dire l'année suivante), Gruenewald et coll. (2009) ont constaté une amélioration significative des connaissances uniquement sur les produits légaux à risque, ainsi que les attitudes de refus et de maîtrise de soi. Par ailleurs, les auteurs ont également noté une modification de la perception de l'accessibilité de ces produits par les adolescents. Cependant, comme souligné dans la conclusion par les auteurs, le faible recul et l'absence de groupe témoin rendent difficile l'évaluation de l'intérêt de ce type d'action.

Spoth et coll. (2008) rapportent les résultats à long terme (10 ans) de deux études : une ayant débuté en 1993 et ayant suivi 667 enfants de 6<sup>e</sup> grade (10-11 ans), l'autre ayant débuté en 1998 et inclus 2 127 enfants de 7<sup>e</sup> grade (11-12 ans)<sup>208</sup>. Les deux études étaient des essais d'intervention randomisés par clusters, les interventions consistant en des programmes de prévention « universels » faisant participer enfants, parents et système scolaire. Dans la première étude, deux groupes étaient constitués : un groupe recevait le programme *Preparing the Drug Free Years* (PDFY), un groupe recevait le *Iowa Strengthening Families Program* (ISFP), le troisième groupe servant de témoin avec un simple suivi. Les écoles et les familles des enfants participant effectuaient un pré-test initial sans connaître leur groupe de randomisation. Le PDFY se déroulait en 5 sessions (1 avec l'adolescent, les 4 autres avec les parents) de 2 heures et abordait les risques et les facteurs protecteurs de l'abus de substances. L'ISFP se déroulait en 7 sessions associant parents et enfants, impliquant la gestion de conflit, l'amélioration de la communication et d'autres aspects des relations avec la famille et les pairs. La deuxième étude comparait également trois groupes : le 1<sup>er</sup> groupe recevait une version actualisée du PDFY combinée avec le programme *Life Skills Training* (LST) (15 sessions incluant des approches cognitives et sociales), le 2<sup>e</sup> groupe recevait le programme *Life Skills Training* seulement, et le 3<sup>e</sup> groupe servait de témoin. La figure 18.3 présente l'impact des interventions en fin d'étude et montre un impact positif sur l'utilisation détournée d'opiacés et de barbituriques (1<sup>re</sup> étude de 1993) ou sur l'utilisation détournée de médicaments de prescription (2<sup>e</sup> étude de 1998), même si l'effet significatif n'était plus maintenu pour les adolescents évalués en terminale, probablement en raison d'un manque de puissance. Cette deuxième étude apparaît très intéressante et encourageante, dans la mesure où la méthodologie utilisée est plus rigoureuse (essais comparatifs randomisés avec suivi à long terme), et où les résultats nettement

208. Soit l'équivalent de la 6<sup>e</sup> et de la 5<sup>e</sup> en France

favorables se maintiennent sur le long terme. Cependant, le niveau d'attrition observé (environ 50 %) et le faible taux de mésusage initial rendent difficiles l'extrapolation de ces résultats à d'autres contextes géographiques ou socio-économiques.



**Figure 18.3 : Impact des programmes de prévention mis en œuvre (PDFY, ISFP ; LST) sur la prévalence de mésusage de médicaments évaluée en classe de première, de terminale, ou à l'âge adulte (20-21 ans) (d'après Spoth et coll., 2008)**

PDFY : *Preparing the Drug Free Years* ; ISFP : *Iowa Strengthening Families Program* ; LST : *Life Skills Training*

11<sup>th</sup> grade et 12<sup>th</sup> grade : équivalent de la première et de la terminale en France

<sup>†</sup>p<0,10 ; \*p<0,05 ; \*\*p<0,01 ; \*\*\*p<0,001

**En conclusion,** les politiques publiques mises en œuvre pour limiter le mésusage ou l'abus des substances psychoactives médicamenteuses interviennent à différentes étapes dans le développement et tout au long du parcours du médicament. Depuis 2005, tout nouveau médicament mis sur le marché est accompagné d'un plan de gestion des risques (international le plus souvent, avec la possibilité de déclinaison nationale). Pour un médicament psychoactif, l'évaluation de son potentiel d'abus et de dépendance entre de fait dans ce plan de gestion des risques, et des propositions d'action de minimisation des risques (y compris du risque d'abus ou de dépendance) sont exigées pour l'obtention de l'AMM.

En dehors de ces programmes déclinés généralement pour un médicament unique, on retrouve des programmes de limitation des prescriptions frauduleuses ciblés sur un médicament donné (ou une classe) ou encore généralisés à l'ensemble des médicaments prescrits. De nombreuses déclinaisons de stratégies de protection de la prescription ont vu le jour à travers le monde. Elles reposent sur une protection du support de prescription, allant d'un support

papier sécurisé (ordonnances sécurisées, ordonnances à plusieurs feuillets...) à un support électronique de prescription, reliant directement le prescripteur à l'exécutant pour la délivrance du médicament, système généralisé en Suède ou dans quelques États nord-américains. Cependant, les résultats de ces mesures d'ordre réglementaire sont mitigés. Des analyses récentes évaluant l'impact à long terme de cette mesure concernant les benzodiazépines montrent surtout une diminution importante de l'utilisation non problématique des benzodiazépines (diminution qui reste moindre pour les populations les plus marginalisées ou vulnérables) avec notamment l'absence de stratégie de substitution et une diminution de la prise en charge médicale des patients psychiatriques. Ce type de mesure fondée sur le cadre réglementaire semble avoir un impact plus significatif sur l'usage médical justifié que sur l'usage non médical des benzodiazépines.

La limitation de l'accessibilité de certains médicaments psychoactifs, mesure réglementaire assez largement répandue, s'inscrit souvent dans les programmes de surveillance et de contrôle. Les résultats restent variables et parfois totalement négatifs (transferts de consommation vers des substances, licites ou non, beaucoup plus dangereuses), selon que ces mesures aient été accompagnées d'interventions éducatives ou intégrées dans une approche globale.

L'accessibilité au médicament à risque peut également être modifiée par des restrictions du remboursement par les systèmes d'assurance maladie. À la suite d'un déremboursement, on observe en général une diminution de la consommation, mais la diminution parallèle de l'abus et du mésusage de ces médicaments n'est pas toujours mesurée. Très peu d'études sont ciblées sur les populations de sujets abuseurs, ou sur le transfert vers d'autres substances (en particulier illicites). Dans quelques rares exemples, une évaluation globale de l'impact du déremboursement a été effectuée. Elle souligne la faible efficacité des mesures de restriction isolées, sans accompagnement d'autres stratégies, par exemple de formation des professionnels de santé, et d'information et de sensibilisation des patients.

Les actions de formation et de prévention auprès des professionnels ou de la population sont développées pour limiter l'abus ou le mésusage de médicaments psychotropes. Des études soulignent le rôle clé des pharmaciens d'officine pour les médicaments d'automédication et les médicaments de substitution aux opiacés. Quel que soit le contexte géographique ou les médicaments concernés, la plupart des études disponibles montrent la nécessité d'élargir la population de professionnels impliqués dans l'identification et la prise en charge de l'abus ou du mésusage des médicaments psychoactifs. Les programmes de prévention en population générale abordant le problème spécifique de l'abus et du mésusage des médicaments sont le plus souvent intégrés dans une approche générale de l'usage problématique de substances psychoactives. Il n'y a actuellement aucun programme de prévention en direction en propre des médicaments psychotropes.

## BIBLIOGRAPHIE

ANONYME. ANONYME. Buprenorphine + naloxone: new combination. Opiate dependence: no proof of reduced risk of self-administered injection. *Prescrire Int* 2007, **16** : 232-235

ANONYME. ANONYME. Methadone capsules: new formulation. A long-awaited formulation. *Prescrire Int* 2009, **18** : 17

ALHO H, SINCLAIR D, VUORI E, HOLOPAINEN A. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend* 2007, **88** : 75-78

ANDERSON I, KIM-KATZ S, DYER J, BLANC P. The Impact of Gamma Hydroxybutyrate (GHB) Legal Restrictions on Patterns of Use: Results from an International Survey. *Drugs (Abingdon Engl)* 2010, **17** : 455-469

BARTH KS, BECKER WC, WIEDEMER NL, MAVANDADI S, OSLIN DW, et coll. Association between urine drug test results and treatment outcome in high-risk chronic pain patients on opioids. *J Addict Med* 2010, **4** : 167-173

BAUMEVIEILLE M, DAVELUY A, MAURAIN C, BEGAUD B, HARAMBURU F. Medicines submitted to narcotics regulations in France, 1992-2007. *Fundam Clin Pharmacol* 2009, **23** : 345-349

BECKER WC, MEGHANI SH, BARTH KS, WIEDEMER N, GALLAGHER RM. Characteristics and outcomes of patients discharged from the Opioid Renewal Clinic at the Philadelphia VA Medical Center. *Am J Addict* 2009, **18** : 135-139

BOOTHBY LA, DOERING PL. Buprenorphine for the treatment of opioid dependence. *Am J Health Syst Pharm* 2007, **64** : 266-272

BREEN CL, DEGENHARDT LJ, BRUNO RB, ROXBURGH AD, JENKINSON R. The effects of restricting publicly subsidised temazepam capsules on benzodiazepine use among injecting drug users in Australia. *Med J Aust* 2004, **181** : 300-304

BROWNSTEIN JS, GREEN TC, CASSIDY TA, BUTLER SF. Geographic information systems and pharmacoepidemiology: using spatial cluster detection to monitor local patterns of prescription opioid abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010, **19** : 627-637

BUTLER SF, BUDMAN SH, LICARI A, CASSIDY TA, LIOY K, et coll. National addictions vigilance intervention and prevention program (NAVIPPRO (TM)): a real-time, product-specific, public health surveillance system for monitoring prescription drug abuse. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008, **17** : 1142-1154

CARTER LP, GRIFFITHS RR. Principles of laboratory assessment of drug abuse liability and implications for clinical development 6. *Drug Alcohol Depend* 2009, **105** : S14-S25

CHOU R, BALLANTYNE JC, FANCIULLO GJ, FINE PG, MIASKOWSKI C. Research gaps on use of opioids for chronic noncancer pain: findings from a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *J Pain* 2009a, **10** : 147-159

CHOU R, FANCIULLO GJ, FINE PG, ADLER JA, BALLANTYNE JC, et coll. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2009b, **10** : 113-130

CICERO TJ, DART RC, INCIARDI JA, WOODY GE, SCHNOLL S, et coll. The development of a comprehensive risk-management program for prescription opioid analgesics: researched abuse, diversion and addiction-related surveillance (RADARS). *Pain Med* 2007, **8** : 157-170

COMER SD, ASHWORTH JB, FOLTIN RW, JOHANSON CE, ZACNY JP, et coll. The role of human drug self-administration procedures in the development of medications 7. *Drug Alcohol Depend* 2008, **96** : 1-15

COMER SD, SULLIVAN MA, VOSBURG SK, MANUBAY J, AMASS L, et coll. Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction* 2010, **105** : 709-718

CONE EJ. Ephemeral profiles of prescription drug and formulation tampering: Evolving pseudoscience on the Internet. *Drug Alcohol Depend* 2006, **83** : S31-S39

FAGAN MJ, CHEN JT, DIAZ JA, REINERT SE, STEIN MD. Do internal medicine residents find pain medication agreements useful? *The Clinical journal of pain* 2008, **24** : 35-38

FISHER J, SANYAL C, FRAIL D, SKETRIS I. The intended and unintended consequences of benzodiazepine monitoring programmes: a review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2011, Feb 17. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01245.x. [Epub ahead of print]

FULLER DE, HORNfelDT CS, KELLOWAY JS, STAHL PJ, ANDERSON TF. The Xyrem risk management program. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience* 2004, **27** : 293-306

GOURLAY DL, HEIT HA, ALMAHREZI A. Universal precautions in pain medicine: a rational approach to the treatment of chronic pain. *Pain Medicine* 2005, **6** : 107-112

GRUENEWALD PJ, JOHNSON K, SHAMBLEN SR, OGILVIE KA, COLLINS D. Reducing adolescent use of harmful legal products: intermediate effects of a community prevention intervention. *Subst Use Misuse* 2009, **44** : 2080-2098

HALE KM, MURAWSKI MM, HUERTA J. Pharmacist roles in combating prescription drug abuse. *J Am Pharm Assoc* 2009, **49** : 589-592

HENNINGFIELD JE, SCHUSTER CR. Risk management and post-marketing surveillance of CNS drugs 15. *Drug Alcohol Depend* 2009, **105** : S56-S64

HOFFMAN RS, WIPFLER MG, MADDALONI MA, WEISMAN RS. Has the New York State triplicate benzodiazepine prescription regulation influenced sedative-hypnotic overdoses? *N Y State J Med* 1991, **91** : 436-439

HOISETH G, KARINEN R, SORLID HK, BRAMNESS JG. The effect of scheduling and withdrawal of carisoprodol on prevalence of intoxications with the drug. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009, **105** : 345-349

HUGHES AA, BOGDAN GM, DART RC. Active surveillance of abused and misused prescription opioids using poison center data: a pilot study and descriptive comparison. *Clin Toxicol (Phila)* 2007, **45** : 144-151

JOHANSON CE, BALSTER RL, HENNINGFIELD JE, SCHUSTER CR, ANTHONY JC, et coll. Risk management and post-marketing surveillance for the abuse of medications acting on the central nervous system: expert panel report. *Drug Alcohol Depend* 2009, **105** : (suppl 1) : S65-S71

JOHANSON CE, ARFKEN CL, DI MENZA S, SCHUSTER CR. Diversion and abuse of buprenorphine: Findings from national surveys of treatment patients and physicians. *Drug Alcohol Depend* 2011, Aug 20. [Epub ahead of print]

KATZ N, PANAS L, KIM M, AUDET AD, BILANSKY A, et coll. Usefulness of prescription monitoring programs for surveillance - Analysis of Schedule II opioid prescription data in Massachusetts, 1996-2006. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010, **19** : 115-123

LAFFERTY L, HUNTER TS, MARSH WA. Knowledge, attitudes and practices of pharmacists concerning prescription drug abuse. *Journal of Psychoactive Drugs* 2006, **38** : 229-232

LARANCE B, DEGENHARDT L, LINTZERIS N, BELL J, WINSTOCK A, et coll. Post-marketing surveillance of buprenorphine-naloxone in Australia: Diversion, injection and adherence with supervised dosing. *Drug Alcohol Depend* 2011, **118** : (2-3) : 265-273

MACFADYEN L, EADIE D, MCGOWAN T. Community pharmacists' experience of over-the-counter medicine misuse in Scotland. *Journal of the Royal Society for the Promotion of Health* 2001, **121** : 185-192

MANCHIKANTI L. Prescription drug abuse: what is being done to address this new drug epidemic? Testimony before the Subcommittee on Criminal Justice, Drug Policy and Human Resources. *Pain Physician* 2006, **9** : 287-321

MANCHIKANTI L, ATLURI S, TRESKOT AM, GIORDANO J. Monitoring opioid adherence in chronic pain patients: tools, techniques, and utility. *Pain Physician* 2008, **11** : S155-S180

MCCORMICK CG, HENNINGFIELD JE, HADDOX JD, VARUGHESE S, LINDHOLM A, et coll. Case histories in pharmaceutical risk management. *Drug Alcohol Depend* 2009, **105** : (suppl 1) : S42-S55

MCNUTT LA, COLES FB, MCAULIFFE T, BAIRD S, MORSE DL, et coll. Impact of regulation on benzodiazepine prescribing to a low income elderly population, New York State. *Journal of clinical epidemiology* 1994, **47** : 613-625

NICE (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE). Community-based interventions to reduce substance misuse among vulnerable and disadvantaged children and young people. NICE public health intervention guidance 4. 2007, 46p

PASSIK SD, MESSINA J, GOLSORKHI A, XIE F. Aberrant drug-related behavior observed during clinical studies involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. *J Pain Symptom Manage* 2010, Jun 24. [Epub ahead of print]

PEARSON SA, SOUMERAI S, MAH C, ZHANG F, SIMONI-WASTILA L, et coll. Racial Disparities in Access After Regulatory Surveillance of Benzodiazepines. *Arch Intern Med* 2006, **166** : 572-579

RAFFA RB, PERGOLIZZI JV, JR. Opioid formulations designed to resist/deter abuse. *Drugs (Abingdon Engl)* 2010, **70** : 1657-1675

RAHIMI B, TIMPKA T. Pharmacists' views on integrated electronic prescribing systems: associations between usefulness, pharmacological safety, and barriers to technology use. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2011, **67** : 179-184



ROMELSJO A, ENGDAHL B, STENBACKA M, FUGELSTAD A, DAVSTAD I, et coll. Were the changes to Sweden's maintenance treatment policy 2000-06 related to changes in opiate-related mortality and morbidity? *Addiction* 2010, **105** : 1625-1632

ROSS-DEGNAN D, SIMONI-WASTILA L, BROWN JS, GAO XM, MAH C, et coll. A controlled study of the effects of state surveillance on indicators of problematic and non-problematic benzodiazepine use in a Medicaid population. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 2004, **34** : 103-123

SCHNEIDER JP, MATTHEWS M, JAMISON RN. Abuse-deterrent and tamper-resistant opioid formulations: what is their role in addressing prescription opioid abuse? *CNS Drugs* 2010, **24** : 805-810

SELLERS EM, SCHULLER R, ROMACH MK, HORBAY GL. Relative abuse potential of opioid formulations in Canada: a structured field study. *J Opioid Manag* 2006, **2** : 219-227

SIMOJOKI K, VORMA H, ALHO H. A retrospective evaluation of patients switched from buprenorphine (Subutex) to the buprenorphine/naloxone combination (Suboxone). *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2008, **3** : 16

SIMONI-WASTILA L, ROSS-DEGNAN D, MAH C, GAO X, BROWN J, et coll. A retrospective data analysis of the impact of the New York triplicate prescription program on benzodiazepine use in medicaid patients with chronic psychiatric and neurologic disorders. *Clinical therapeutics* 2004, **26** : 322-336

SMITH HS. Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules for the management of chronic, moderate-to-severe pain, while reducing morphine-induced subjective effects upon tampering by crushing. *Expert Opin Pharmacother* 2011, **12** : 1111-1125

SPOTH R, TRUDEAU L, SHIN C, REDMOND C. Long-term effects of universal preventive interventions on prescription drug misuse. *Addiction* 2008, **103** : 1160-1168

STARRELS JL, BECKER WC, ALFORD DP, KAPOOR A, WILLIAMS AR, et coll. Systematic review: treatment agreements and urine drug testing to reduce opioid misuse in patients with chronic pain. *Ann Intern Med* 2010, **152** : 712-720

STRANG J, HALL W, HICKMAN M, BIRD SM. Impact of supervision of methadone consumption on deaths related to methadone overdose (1993-2008): analyses using OD4 index in England and Scotland. *BMJ* 2010, **341** : c4851

TOUCHET BK, YATES WR, COON KA. Opioid contract use is associated with physician training level and practice specialty. *Journal of opioid management* 2005, **1** : 195-200

VANHAAREN AM, LAPANE KL, HUGHES CM. Effect of triplicate prescription policy on benzodiazepine administration in nursing home residents. *Pharmacotherapy* 2001, **21** : 1159-1166

VICTORRI-VIGNEAU CF. Stratégies galéniques et de prévention du détournement des médicaments : État des lieux en France. *La Lettre du Pharmacologue* 2011, **2** :

WAGNER AK, SOUMERAI SB, ZHANG F, MAH C, SIMONI-WASTILA L, et coll. Effects of state surveillance on new post-hospitalization benzodiazepine use. *International Journal for Quality in Health Care* 2003, **15** : 423-431

WAGNER AK, ROSS-DEGNAN D, GURWITZ JH, ZHANG F, GILDEN DB, et coll. Effect of New York State regulatory action on benzodiazepine prescribing and hip fracture rates. *Ann Intern Med* 2007, **146** : 96-103

WAZAIFY M, HUGHES CA, MCELNAY JC. The implementation of a harm minimisation model for the identification and treatment of over-the-counter drug misuse and abuse in community pharmacies in Northern Ireland. *Patient Education and Counseling* 2006, **64** : 136-141

WEINTRAUB M, SINGH S, BYRNE L, MAHARAJ K, GUTTMACHER L. Consequences of the 1989 New York State triplicate benzodiazepine prescription regulations 3. *Jama* 1991, **266** : 2392-2397

WIEDEMER H, GODBOLE M, APPAVU SK. Small bowel metastases in bronchogenic carcinoma. *IMJ Illinois Medical Journal* 1981, **160** : 228-230

WINSTOCK AR, LEA T, RITTER A. The impact of community pharmacy dispensing fees on the introduction of buprenorphine - naloxone in Australia. *Drug and Alcohol Review* 2007, **26** : 411-416

WRIGHT CIV, KRAMER ED, ZALMAN MA, SMITH MY, HADDOX JD. Risk identification, risk assessment, and risk management of abusable drug formulations. *Drug Alcohol Depend* 2006, **83** : S68-S76

WRIGHT CIV, SCHNOLL S, BERNSTEIN D, UHL GR. Risk evaluation and mitigation strategies for drugs with abuse liability: Public interest, special interest, conflicts of interest, and the industry perspective 31. In : *Addiction reviews 2008. Annals of the New York Academy of Sciences*, Blackwell Publishing, Malden, 2008 : 284-303

ZULLICH SG, GRASELA TH, JR., FIEDLER-KELLY JB, GENGO FM. Impact of triplicate prescription program on psychotropic prescribing patterns in long-term care facilities. *Ann Pharmacother* 1992, **26** : 539-546

ZVOSEC DL, SMITH SW, HALL BJ. Three deaths associated with use of Xyrem. *Sleep Med* 2009, **10** : 490-493

ZVOSEC DL, SMITH SW, PORRATA T, STROBL AQ, DYER JE. Case series of 226 gamma-hydroxybutyrate-associated deaths: lethal toxicity and trauma. *Am J Emerg Med* 2011, **29** : 319-332