



HAL
open science

Prévention des risques liés à un usage inapproprié/consommation inutile des médicaments

Jean-Luc Cracowski, Sophie Muller, Isabelle Anglade, Gilles Bonnefond,
Beatrice Bouhanick, Sylvain Bouquet, Sandrine Cabut, Pascale Daynes,
Bernard Denis, Dorothee Durand, et al.

► To cite this version:

Jean-Luc Cracowski, Sophie Muller, Isabelle Anglade, Gilles Bonnefond, Beatrice Bouhanick, et al..
Prévention des risques liés à un usage inapproprié/consommation inutile des médicaments. *Thérapie*,
2022, 10.1016/j.therap.2021.12.020 . hal-03597877

HAL Id: hal-03597877

<https://hal.science/hal-03597877v1>

Submitted on 22 Jul 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

THERAPIES

HEADING : Ateliers de Giens 2021/ Santé et économie

Prévention des risques liés à un usage inapproprié / consommation inutile des médicaments *

Jean-Luc Cracowski ^{a,*}, Sophie Muller ^b, Isabelle Anglade ^{c,1}, Gilles Bonnefond ^{d,1},
Béatrice Bouhanick ^{e,1}, Sylvain Bouquet ^{f,1}, Sandrine Cabut ^{g,1}, Pascale Daynès ^{h,1}, Bernard
Denis ^{h,1}, Dorothée Durand ^{i,1}, Annie-Pierre Jonville-Béra ^{j,1}, Amir Lahouegue ^{k,1}, Magali Léo
^{l,1}, Joëlle Micallef ^{m,1}, Mathieu Molimard ^{n,1}, Catherine Penfornis ^{o,1}, Valérie Querol-Ferrer ^{i,1}

^a CRPV Grenoble, Université Grenoble Alpes, 38043 Grenoble, France

^b GSK France, 92500 - Rueil-Malmaison, France

^c DGS, 75007 Paris, France

^d Syndicat des pharmaciens d'officine, 75009 Paris, France

^e Service d'hypertension artérielle et thérapeutique PCVM, UMR 1027, université de
Toulouse 3, CHU de Rangueil, 31059 Toulouse, France

^f Collège de médecine générale, 75017 Paris, France

^g Le Monde, 75013 Paris, France

^h Formation recherche, Union Francophone Patients partenaire, 75012 Paris, France

ⁱ LEEM, 75017 Paris France

^j CRPV, CHRU de Tours, 37044 Tours, France

^k Pharmacovigilance et information médicale, AstraZeneca, 92400 Courbevoie, France

^l Renaloo, 75013 Paris, France

^m Pharmacologie Aix Marseille universités, CRPV et CEIP-Addictovigilance 13005
Marseille, France.

ⁿ *Université Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, pharmacoépidémiologie, 33000 Bordeaux, France*

^o *Sanofi, 91385 Chilly Mazarin, France*

Reçu le 16 décembre 2021 ; accepté le 21 décembre 2021

***Auteur correspondant.** Unité de pharmacologie, université Grenoble Alpes, 38043 Grenoble, France.

Adresse e-mail : JLCracowski@chu-grenoble.fr (J.-L. Cracowski)

* Les articles, analyses et propositions issus des Nouveaux Ateliers de Giens sont ceux des auteurs et ne préjugent pas des propositions de leur organisation

¹ Les participants à la table ronde « Santé et économie » des Nouveaux Ateliers de Giens 2021

Résumé

Le mésusage est défini dans le code de santé publique comme une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. On retrouve un acteur ou plus souvent l'interaction de plusieurs acteurs parmi lesquels le patient, ses aidants, le ou les prescripteurs et le ou les dispensateurs. Le mésusage est fréquent, il est source d'effets indésirables médicamenteux dont une partie importante est évitable. Des médicaments initialement prescrits ou dispensés dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) peuvent également faire l'objet de dépendance primaire et de détournement. Les entreprises qui exploitent un médicament sur le territoire national déclarent auprès de l'ANSM et mettent en place des mesures pour limiter l'usage non conforme de leurs produits. Récemment, le contexte de la pandémie coronavirus-19 (Covid-19) a mis en lumière l'influence et l'impact sociétal du mésusage médicamenteux. Le constat de l'existence d'un mésusage systémique, de l'impossibilité de proposer des solutions simplistes nous amène à proposer deux principaux axes d'amélioration de l'information et de la formation des usagers et des professionnels de santé sur les médicaments dans le cadre d'interventions multi-facettes : la prévention du mésusage d'une part, son identification et sa prise en charge d'autre part.

MOTS CLÉS

Mésusage ; Médicament ; Autorisation de mise sur le marché ; Formation ; Information

Abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

Définitions

Le mésusage (*misuse* en anglais) peut être globalement défini comme une utilisation intentionnelle et inappropriée, non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM, pour l'indication, la voie d'administration, la posologie ou la durée de traitement) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. Dans leur rapport de 2013 sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament, Begaud et Costagliola définissent le bon usage du médicament comme l'ensemble des conditions garantissant a priori, pour un médicament ou une classe de médicaments, tant au niveau de l'individu que de la société, des rapports bénéfice/risque et coût/efficacité optimisés [1].

La notion globale de mésusage dans la littérature est extrêmement hétérogène [2]. Si l'on restreint l'analyse aux sources s'appliquant en France, il existe des différences subtiles de définition et de cadre, détaillées dans le tableau 1. Il convient de distinguer le mésusage d'autres notions proches qui peuvent se recouper. La notion d'erreur médicamenteuse est par essence non intentionnelle. La notion d'abus recouvre l'usage excessif mais peut parfaitement être la conséquence d'une prescription et dispensation conformes [3].

Cadre général

Le mésusage d'un médicament implique différents paramètres représentés schématiquement dans la Fig. 1. On retrouve un ou plus souvent l'interaction de plusieurs acteurs parmi lesquels le patient, ses aidants, le ou les prescripteurs et le ou les dispensateurs ; une intention (l'absence d'intentionnalité étant caractéristique de l'erreur médicamenteuse), et l'objectif pour le patient (thérapeutique ou non). Ceci se situe dans un contexte dans lequel le mésusage du médicament se produit. Ce contexte va dépendre de l'existence ou non de référentiels de choix d'une thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse selon la condition clinique du patient, de la conformité au résumé des caractéristiques du produit en termes de dose, de durée, et d'adaptation posologique si la condition existe (exemple des prescriptions hors AMM en pédiatrie). Enfin, la prise en compte des facteurs de risque d'iatrogénie (insuffisance rénale, ...) est un élément majeur à intégrer.

Bilan de l'existant

La prescription hors AMM est fréquente, estimée à 20 % des prescriptions en Europe et aux USA [4]. La France est plutôt un mauvais élève dans l'Union européenne, se classant dans une étude de la Caisse nationale de l'Assurance maladie en tête pour 6 des 9 classes étudiées en comparaison avec l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie et le Royaume Uni [5]. Si l'on prend l'exemple des psychotropes, l'existence d'un mésusage est fréquente et facile à objectiver. La France est en Europe au 3^e rang de la consommation d'hypnotiques et au 2^e rang de la consommation d'anxiolytiques [6]. En 2015, la France se situe au 2^e rang de la consommation de benzodiazépines, derrière l'Espagne, les états les moins consommateurs étant l'Allemagne et le Royaume-Uni. Cependant la consommation européenne a diminué de 5,1 % entre 2012 et 2015 alors qu'elle a baissé de 10 % en France sur la même période. Alors qu'en France 1/3 des personnes utilisent au moins un psychotrope au cours de leur vie, moins d'un tiers de ceux présentant un épisode dépressif majeur était traité par antidépresseur selon les recommandations [7], avec plus de 80 % des hypnotiques/anxiolytiques prescrits plus de 3 mois chez les sujets de plus de 65 ans [8]. Ainsi, bien que la prescription de psychotropes soit fréquente en France, une partie importante n'entre pas dans un bon usage.

Notion d'évitabilité

Il n'existe pas à ce jour de définition consensuelle d'un effet indésirable médicamenteux évitable ni d'outil validé pour mesurer l'évitabilité. Dans le cadre d'une enquête menée sur les effets indésirables rapportés au CRPV de Tours de novembre 2002 à novembre 2003 [9], la prescription a été considérée comme inappropriée pour 32 % des médicaments impliqués, correspondant à 45 % des patients. Ces effets indésirables médicamenteux ont été considérés comme totalement évitables chez 9 %, partiellement évitables chez 8 % des cas et inévitables chez 83 % des patients.

En utilisant la même méthodologie, le réseau français des 31 centres régionaux de pharmacovigilance a mené une étude prospective multicentrique sur un échantillon tiré au sort de 141 services de court séjour de spécialités médicales d'établissements publics hospitaliers en France métropolitaine, concernant des patients pris en charge entre janvier et mai 2018. Dans ce rapport IATROSTAT publié en novembre 2021 [10], la proportion d'hospitalisations liée à un effet indésirable médicamenteux était de 8,5 % en moyenne, avec une augmentation en fonction de l'âge

pour atteindre 10,6 % des plus de 65 ans. L'extrapolation de ces résultats a permis aux auteurs d'estimer à 212 500 le nombre incident annuel d'hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux dans les services court séjour de spécialités médicales du secteur public hospitalier en France métropolitaine. Le taux de mortalité après une hospitalisation pour un effet indésirable médicamenteux, après un mois de suivi, était estimé à 1,3 %, soit environ 2 760 décès par an en France. L'effet indésirable médicamenteux a été jugé évitable dans 16,1 % des cas des patients hospitalisés [10]. Les principales situations de non-conformité étaient le non-respect de la dose ou de la durée d'utilisation (27,9 %), d'une mise en garde (23,2 %), ou d'une précaution d'emploi (18,6 %) du médicament impliqué dans l'effet indésirable médicamenteux. Il n'y avait aucun cas de transgression d'une contre-indication. Il convient en outre de relever que dans 11,6 % des situations de non-conformité, l'automédication inappropriée et le mésusage par le patient étaient en cause.

Notions d'abus et addiction

Le réseau français d'addictovigilance a pour objectif de surveiller toutes les substances psychoactives à potentiel d'abus, y compris les médicaments et leurs conséquences sanitaires chez l'homme. Créé en 1990 autour d'un réseau de centres régionaux d'addictovigilance couvrant l'ensemble du pays, ces pharmacologues experts en addictovigilance ont développé une interface avec différents partenaires (médecins, pharmaciens, toxicologues, structures spécialisées en addictologie...) et mis en œuvre plusieurs outils originaux complémentaires de la notification spontanée. Une telle approche multidimensionnelle incluant une surveillance proactive par ces outils et également par plusieurs sources de données hétérogènes a permis de détecter précocement des signaux et des alertes d'addictovigilance concernant des médicaments initialement prescrits ou dispensés dans le cadre de leur AMM comme le montre l'utilisation détournée de médicaments psychoactifs (analgésiques à la codéine ou antihistaminiques H1 sédatifs en vente libre) chez les adolescents et les jeunes adultes [3] ou encore la problématique des patients qui consomment un antalgique opioïde pour soulager une douleur, et qui développent une dépendance primaire à leur traitement, et parfois le détournement de son indication initiale [11] .

Outils d'aide à la décision. La vision industrielle.

En France, la loi du 29 Décembre 2011 est venue renforcer les obligations réglementaires des entreprises qui exploitent un médicament sur le territoire national quant à la déclaration et la mise en place de mesures pour limiter l'usage non conforme de leurs produits (articles L. 5121-14-3 et R. 5121-164 du code de la santé publique). L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a d'ailleurs dans ce cadre établi un guide de signalement à l'attention des entreprises du médicament définissant les attendus en termes de déclaration, guide qui a été actualisé le 22 décembre 2017 [12].

Les signalements ne doivent concerner que les usages médicamenteux non conformes intentionnels et dans un but médical, constatés sur le territoire national, ce système est complémentaire des risques identifiés dans le cadre des plans de gestion de risque lié à l'AMM. Le signalement est particulièrement requis lorsque l'usage non conforme dont a connaissance l'entreprise est répandu, et/ou expose les patients à un risque important, et/ou concerne une population fragile ou une maladie rare. L'analyse de risque préalable au signalement permet d'arriver à ces conclusions. Pour répondre à ces enjeux, la majorité des entreprises a mis en place un comité pluridisciplinaire afin de :

- décrire l'usage non conforme et d'évaluer le risque patient (estimation du nombre de patients concernés en France, synthèse des données existantes issues de la littérature, des congrès, de la pharmacovigilance, d'expériences à l'étranger, de bases de données, etc...sur le bénéfice et le risque liés à cet usage) ;
- d'élaborer un plan d'actions en cas de risque identifié pour limiter les usages non conformes (ex: sensibilisation des délégués médicaux, mises en place d'études de marché ou pharmaco-épidémiologiques, modification du RCP/notice...);
- de suivre le cas échéant les actions implémentées.

Cette analyse approfondie permettra à l'industriel de définir s'il il y a lieu de faire ou non une déclaration à l'ANSM.

Un outil d'aide à la décision (Fig. 2) a été élaboré dans le cadre d'une formation destinée aux collaborateurs des entreprises pharmaceutiques travaillant dans des services en charge du suivi de l'usage non conforme intitulée « Usage non conforme des médicaments : gestion et déclaration ». Construit sous forme d'un logigramme, cet outil permet à l'issue de l'évaluation de l'ensemble des données disponibles pour l'entreprise de déterminer l'action requise pour une situation précise d'usage non conforme. Le cheminement du logigramme qui s'applique à tout

usage non-conforme intentionnel, approprié ou inapproprié identifié commence tout d'abord par déterminer s'il y'a un risque patient important, potentiel ou avéré lié à ce type d'usage suggérant ainsi l'existence de pratique potentiellement à risque. Il sera ensuite déterminé si l'usage concerne une population fragile ou une maladie rare. La confrontation de cet usage avec les données de la science permettra de distinguer les usages appropriés des non appropriés. Sera également évaluée l'étendue de cet usage pour connaître si le phénomène constaté est marginal ou bien plus fréquent en appliquant des seuils d'alerte plus restrictifs en cas de caractère inapproprié ou de l'identification d'un risque patient ou population fragile. Enfin et en fonction des caractéristiques de l'usage constaté, pour chaque situation, une action sera proposée pouvant comprendre soit une surveillance rapprochée avec un plan d'actions en vue d'une réévaluation en comité ad hoc soit une déclaration à l'ANSM. La déclaration à l'ANSM comprendra une description des mesures prises, en cours ou envisagées par l'entreprise pour limiter l'usage constaté ou le rendre conforme via une modification de l'AMM ou une nouvelle autorisation.

Mésusage et société

Le contexte de la pandémie coronavirus-2019 (Covid-19) a mis en lumière l'influence et l'impact sociétal de la communication sur le médicament. La communication répétée par des hommes politiques de premier plan sur les bénéfices potentiels de l'hydroxychloroquine en dehors de toute indication s'est accompagnée d'une augmentation des renseignements sur internet, des achats [13], puis d'une augmentation dès avril 2020 des notifications d'effets indésirables associés à la prise d'hydroxychloroquine dans la base mondiale de l'Organisation mondiale de la santé [14], avant la conclusion définitive en avril 2021 d'une surmortalité sous hydroxychloroquine utilisée dans le cadre de la Covid-19 [15]. On retrouve donc ici un mésusage à grande échelle promu par des personnalités politiques comme le président des Etats-Unis d'Amérique ou du Brésil. On se heurte également à l'hétérogénéité des médias. En effet, la plupart des médias conventionnels écrits ou télévisés sont organisés avec des bureaux de fast-checking pour les informations facilement vérifiables, et les grands médias français ont produit des analyses très factuelles quant au bon usage des médicaments dans le cadre de la Covid. Le terme media regroupe donc une entité de pratiques et de courants très hétérogènes. Dans le cadre de l'hydroxychloroquine, le biais médiatique de l'information est par exemple apparu évident avec un excès de communication dans les media conservateurs américains [13, 16].

Recommandations

Le constat de l'existence d'un mésusage systémique, de l'impossibilité de proposer des solutions simplistes nous amène à proposer deux principaux axes d'amélioration de l'information et de la formation des usagers et des professionnels de santé sur les médicaments dans le cadre d'interventions multi-facettes (Tableau 2). Une partie de ces propositions a déjà été proposée dans le cadre du rapport sur l'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur le médicament de 2018 [17]. Les deux grands axes de travail proposés sont d'une part la prévention du mésusage, avec un important volet formation. Le second axe concerne l'identification et la prise en charge du mésusage, comportant la nécessité d'identifier, de rendre transparente et de diffuser de façon compréhensible les données de mésusage à l'échelon national. A ce titre, la création d'un baromètre du mésusage à l'échelon populationnel est suggérée.

En conclusion, l'identification et la prise en charge du mésusage est complexe et ne peut pas reposer sur des mesures simplistes et sur un seul acteur. Elle nécessite en amont l'identification des situations à risque de mésusage grâce aux différents réseaux déjà disponibles (centres régionaux de pharmacovigilance, centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance), une formation des différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients et un relai médiatique auprès des aidants et des malades. Une coordination de tous les acteurs, incluant patients, aidants et media est ainsi requise. Elle implique enfin la mise en place de mesures d'impact de ces actions de prévention

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer

Références

[1] Bégau B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. 2013. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Begaud_Costagliola.pdf. [Consulté le 21 décembre 2021 (57 pp.)].

- [2] Singier A, Noize P, Berdaï D, et al. Medicine misuse: A systematic review and proposed hierarchical terminology. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87(4):1695–704.
- [3] Micallef J, Jouanjus É, Mallaret M, Lapeyre Mestre M. Détection des signaux du réseau français d'addictovigilance : méthodes innovantes d'investigation, illustrations et utilité pour la santé publique. *Thérapies* 2019;74:579–90.
- [4] Ministère des Solidarités et de la Santé. Rapport de synthèse des Assises du médicament. 2012. <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-de-synthese-des-assises-du-medicament>. [Consulté le 21 décembre 2021].
- [5] Caisse nationale de l'Assurance maladie. Consommation et dépenses de médicaments : Comparaison des pratiques françaises et européennes. 2007. http://www.puppem.com/documents/cnamts_consommation_depenses_med_europe_10-2007.pdf. [Consulté le 21 décembre 2021 (14 pp.)].
- [6] ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France. 2017. https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/28274caaaf04713f0c280862555db0c8.pdf. [Consulté le 21 décembre 2021 (60 pp.)].
- [7] Grolleau A, Cougnard A, Bégau B, Verdoux H. Psychotropic drug use and correspondence with psychiatric diagnoses in the mental health in the general population survey. *Encephale* 2008;34:352–9.
- [8] Institut national de veille sanitaire. Rapport d'étude épidémiologique. Psychotropes Code de l'enquête (IU2007-05). 2007. <https://www.sentiweb.fr/document/955>. [Consulté le 21 décembre 2021 (53 pp.)].
- [9] Jonville-Béra AP, Saissi H, Bensouda-Grimaldi L, Beau-Salinas F, Cissoko H, Giraudeau B, et al. Avoidability of adverse drug reactions spontaneously reported to a french regional drug monitoring centre. *Drug Saf* 2009;32:429–40.
- [10] Laroche ML, Polard E, Gautier S, Lebrun-Vignes B, Faillie JL, Chouchana L et al. Epidemiology of hospitalization due to adverse drug reactions in France: The IATROSTAT study. [Abstract CO-009]. *Fundam Clin Pharmacol* 2021;35(S1):14-46. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/fcp.12669>. [Consulté le 21 décembre 2021].
- [11] ANSM. Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France. 2019. <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>. [Consulté le 21 décembre 2021].
- [12] ANSM. Signalement par les entreprises d'une prescription ou utilisation non conforme de médicament. 2017.

https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d36d6dd7055c0ac1281bd1f75a62184c.pdf. [Consulté le 21 décembre 2021 (5 pp.)].

[13] Niburski K, Niburski O. Impact of Trump's promotion of unproven COVID-19 treatments and subsequent internet trends: observational study. *J Med Internet Res* 2020;22:e20044.

[14] Perez J, Roustit M, Lepelley M, Revol B, Cracowski JL, Khouri C. Reported adverse drug reactions associated with the use of hydroxychloroquine and chloroquine during the COVID-19 pandemic. *Ann Intern Med* 2021;174:878–80.

[15] Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, Van't Hooft J, Abd-Elsalam S, Abdo EF, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun* 2021;12:2349.

[16] Bordet R. Is the drug a scientific, social or political object? *Therapie* 2020;75:389-91.

[17]. Kierzek G, Léo M. Rapport sur l'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur le médicament. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2018. <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-sur-l-amelioration-de-l-information-des-usagers-et-des-professionnels>. [Consulté le 21 décembre 2021].

[18] Légifrance. Article R5121-152 - Code de la santé publique. 2013. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982/. [Consulté le 21 décembre 2021].

[19] ANSM. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. 2018. <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>. [Consulté le 21 décembre 2021].

[20] European Medicines Agency. Good pharmacovigilance practices. 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>. [Consulté le 21 décembre 2021].

[21] Dupui M, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Interest of large electronic health care databases in addictovigilance: Lessons from 15 years of pharmacoepidemiological contribution. *Therapie* 2019;74:307–14.

[22] Soeiro T, Lacroix C, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Early detection of prescription drug abuse using doctor shopping monitoring from claims databases: illustration from the experience of the French Addictovigilance Network. *Front Psychiatry* 2021;12:640120.

[23] Gérardin M, Rousselet M, Caillet P, Grall-Bronnec M, Loué P, Jolliet P, et al. French national health insurance database analysis and field study focusing on the impact of secure prescription pads on zolpidem consumption and sedative drug misuse: ZORRO study protocol.

BMJ Open 2019;9:e027443.

[24] Vignot S, Daynes P, Bacon T, Vial T, Montagne O, Albin N, et al. Collaboration between health-care professionals, patients, and national competent authorities is crucial for prevention of health risks linked to the inappropriate use of drugs: a position paper of the ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). *Front Pharmacol* 2021;12:635841.

Tableau 1. Définitions respectives du mésusage, erreur médicamenteuse, abus et surdosage selon les sources.

Code de santé publique Article R5121-152 [18]	ANSM- Bonnes pratiques de Pharmacovigilance 2018 [19]	EMA- Guideline on good pharmacovigilance practices Annex I (Rev. 4 -2017) [20]
<p>Mésusage Une utilisation <u>intentionnelle</u> et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques</p>	<p>Mésusage (Misuse) Usage <u>non conforme</u> aux termes de l'autorisation (AMM, ATU, AIP), de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, <u>intentionnel</u> dans un but médical et inapproprié Usage détourné (misuse for illegal purpose) Consommation d'un médicament à des fins récréatives, ainsi que sa prescription, son commerce ou toute autre utilisation à des fins frauduleuses ou lucratives</p> <p>Usage hors AMM (off label use) Usage <u>non conforme</u> à une autorisation (AMM, ATU, AIP) ou une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou un enregistrement, <u>intentionnel</u> et approprié au regard des données acquises de la science</p>	<p>Misuse of a medicinal product Situations where a medicinal product is <u>intentionally</u> and inappropriately used not in accordance with the terms of the marketing authorisation Misuse of a medicinal product for illegal purposes Misuse for illegal purposes is misuse with the additional connotation of an <u>intention</u> of misusing the medicinal product to cause an effect in another person. This includes, amongst others: the sale, to other people, of medicines for recreational purposes and use of a medicinal product to facilitate assault</p> <p>Off-label use Situations where a medicinal product is <u>intentionally</u> used for a medical purpose not in accordance with the terms of the marketing authorization Examples include the intentional use of a product in situations other than the ones described in the authorised product information, such as a different indication in terms of medical condition, a different group of patients (e.g. a different age group), a different route or method of administration or a different posology. The reference terms for off-label use are the terms of marketing authorisation in the country where the product is used.</p>
<p>Erreur médicamenteuse Une erreur <u>non intentionnelle</u> d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation</p>	<p>Erreur médicamenteuse Omission ou réalisation <u>non intentionnelle</u> d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient)</p>	<p>Medication error An <u>unintended</u> failure in the drug treatment process that leads to, or has the potential to lead to, harm to the patient (see EMA-PRAC Good Practice Guide on Recording, Coding, Reporting and Assessment of Medication Errors, 23 October 2015)</p>

ou de l'administration

Abus

Un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives

Abus de médicament

Usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives

Abuse of a medicinal product

Persistent or sporadic, intentional excessive use of medicinal products which is accompanied by harmful physical or psychological effects [DIR 2001/83/EC Art 1(16)].

Surdosage

Administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée supérieure à la dose maximale recommandée par le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-1

Surdosage

Administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée, supérieure à la dose maximale recommandée par le RCP. En pratique, il s'agit d'une exposition aboutissant à des concentrations plasmatiques élevées. Il peut s'agir d'une prise excessive (intentionnelle ou accidentelle) d'un médicament

Overdose

Administration of a quantity of a medicinal product given per administration or cumulatively which is above the maximum recommended dose according to the authorised product information. When applying this definition, clinical judgement should always be applied

Tableau 2. Principaux axes d'amélioration de l'information et de la formation des usagers et des professionnels de santé sur les médicaments. Recommandations de la table ronde.

Prévention du mésusage			
Thème	Cible	Méthode proposée	Exemples
Éducation/formation/ Acculturation générale	Collégiens/Lycéens	Introduire le médicament dans l'enseignement primaire et secondaire (thématique à introduire dans le service sanitaire)	
		Promouvoir l'éducation aux médias et à l'information	Eduscol; https://entreleslignes.media/
	Étudiants en étude de santé	Renforcer l'enseignement sur le médicament en études de santé (médecine, pharmacie, odontologie, sage-femme, kinésithérapie, infirmière, ...)	Modules médicament en PAS/LAS (Parcours Accès Santé Spécifique/ Licence avec option "Accès Santé"); sessions de thérapeutiques dans les examens cliniques objectifs et structurés (ECOS) en second cycle
	Patients et aidants	Mettre en place une formation universitaire pour patients partenaires dans les associations de patients Promouvoir l'éducation thérapeutique Travail collaboratif sur les notices patients	Diplôme universitaire de l'Union Francophone des patients partenaires https://ufpp.fr/formations-de-l-ufpp.html Travail sur les notices https://www.ema.europa.eu/en/news/key-principles-use-electronic-product-information-eu-medicines)
	Population générale	Former le grand public (plateforme service public de formation/information en accès libre)	
Information			
	Journalistes	Promouvoir le journalisme scientifique au sein des rédactions	Initiative d'Epsilon https://www.epsilon.com/common/cms/charte
	Sociétés savantes	Communiquer auprès du grand public	Initiative de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique https://sfpt-fr.org/covid19

	Centres régionaux de pharmacovigilance, Centres régionaux d'addictovigilance Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,	Promouvoir l'information des professionnels et des patients sur les médicaments, leurs effets indésirables et leur bon usage, permettre un accès direct des patients à l'information ; Rappeler aux professionnels que l'efficacité et la sécurité d'un médicament est conditionnée, sauf exception, au respect du RCP.	https://www.rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv/ https://addictovigilance.fr/bulletin/ https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/ https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france
	Industriels	Communiquer auprès du grand public de façon concertée avec les agences.	Antibiotiques : Bon usage, charte de la visite médicale (communication sur les mesures de minimisation du risque, enquêtes sur les visites médicales), remontée des cas hors AMM. Suivi des ventes, suivi des reports.
Identification et prise en charge			
Identification	Réseaux des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A)	Stimuler les déclarations aux CRPV ou CEIP-A des cas de mésusage, y compris sans effet indésirable afin de mieux les détecter	Notifications/demandes de renseignements reçues par les réseaux des CRPV et CEIP. Réseaux sentinelles des CEIP (Dispositif OPPIDUM via les structures en Addictologie ; Dispositif OSIAP des ordonnances falsifiées,...) Projet Mésange : identification des cas de mésusage au moment de la délivrance pharmaceutique
	Industriels	Remontée des signaux auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	Indicateurs des suivis des ventes, indicateurs des questions d'information médicale
	Praticiens médecins et pharmaciens	Structuration du dossier médical partagé (accès universel), et harmonisation avec le dossier pharmaceutique	
	Hôpitaux	Suivi de la consommation, suivi des tensions d'approvisionnement	

	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	Comparaison du nombre de boîtes moyennes par rapport au nombre attendu, pour les abus et pour les prescriptions/dispensations hors AMM Repérage du mésusage via les bases de données d'assurance maladie [21]	Détection du comportement de doctor-shopping [22]
	Patients	A titre individuel : Conciliation médicamenteuse ; utilisation par le médecin d'outils de repérage des mésusages (ex opioïdes)	
Prise en charge	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	Changement des modalités de prescription (autorités de santé), mesures de réduction du risque (Agences, documents industriels ex isotretinoïde) Suivi des Changement des modalités de prescription.	Exemple avec suivi des reports zolpidem->zopiclone des Z drugs [23]
	Pharmaciens	Dispensation adaptée (01/07/2020) https://uspo.fr/dad-dispensation-adaptee-liste-des-specialites/	

Figures

Figure 1. Représentation graphique de la complexité des situations possibles de mésusage et des acteurs impliqués Sur la gauche est simplifié un usage « approprié » basé sur des référentiels des autorités sanitaires (HAS, ANSM) ou de sociétés savantes, et cohérent avec les résumés des caractéristiques des produits. Sur la droite sont identifiées les différentes situations de mésusage avec l'identification des acteurs. Adapté d'après [1,2,24].

AMM : autorisation de mise sur le marché ; FR : facteur de risque ; RCP : résumé des caractéristiques du produit.

Figure 2. Outil d'aide à la décision élaboré dans le cadre d'une formation intitulée « Usage non conforme des médicaments : gestion et déclaration » destinée aux collaborateurs des entreprises pharmaceutiques travaillant dans des services en charge du suivi de l'usage non conforme. Cet outil permet à l'entreprise de déterminer l'action requise pour une situation précise d'usage non conforme.

Situations de bon usage



Décision médicale partagée

Choix thérapeutique Référentiels

Alternatives non médicamenteuses **Choix d'un médicament Référentiels**

Prescription

Dispensation

RCP
Dose
Durée
Adaptation posologie
Prise en compte des facteurs de risque

Prescription et dispensation conforme

Situations de mésusage



Prescription inappropriée

Choix thérapeutique inapproprié

**Choix du médicament inapproprié « sur prescription »
« sous prescription »**

Prescription hors AMM/Accès précoce/accès compassionnel

Prescription inappropriée (dose, durée, FR)

Prescription et/ou dispensation et/ou usage non conforme



Dispensation inappropriée

Dispensation hors prescription

Dispensation d'ordonnances inappropriées

Abus et addiction

Patients/aidants



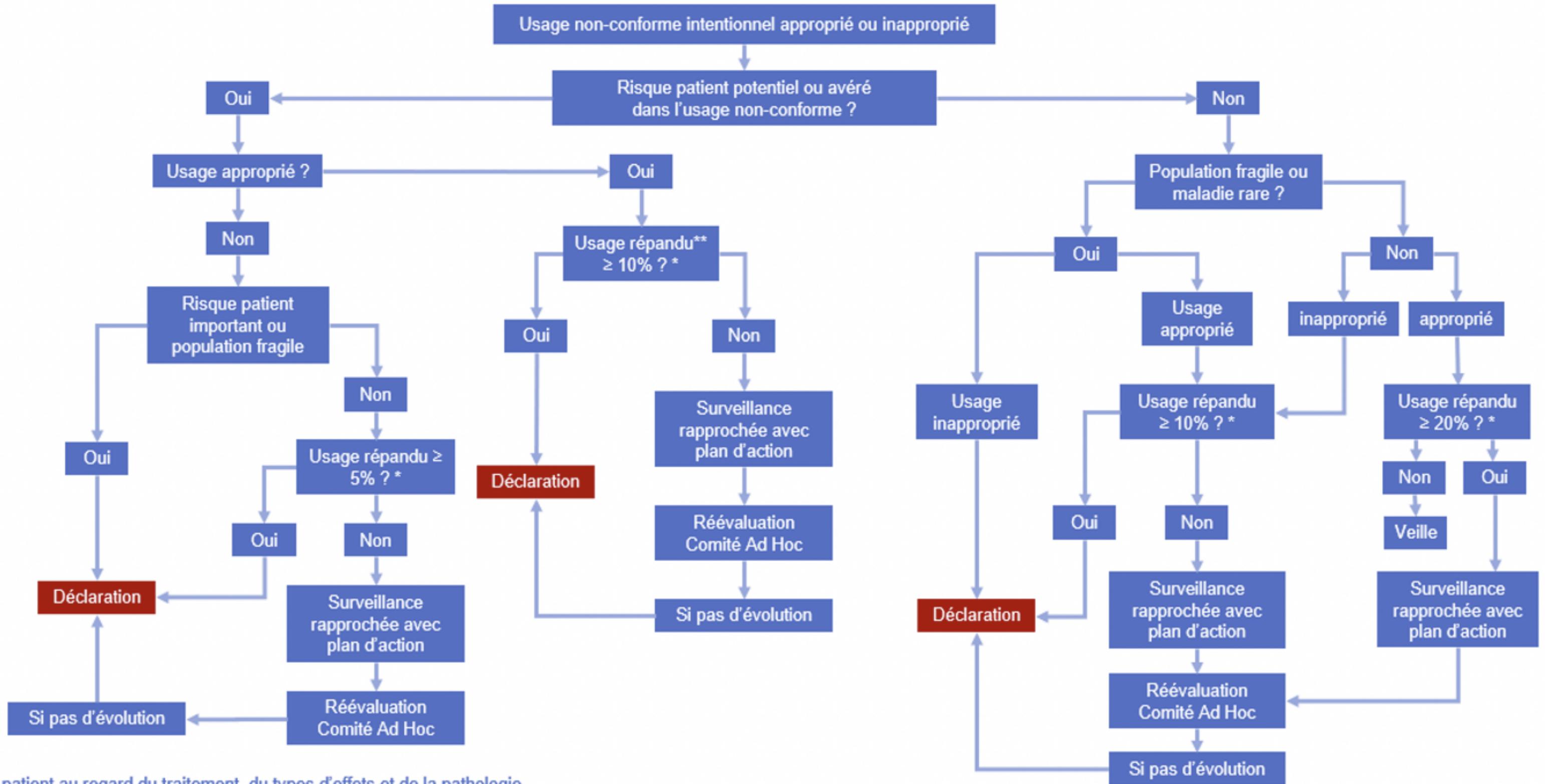
Usage inapproprié

Automédication hors AMM/recos

Usage hors AMM/recos

Usage inapproprié (dose, durée, FR)

Arbre décisionnel de déclaration d'usage non-conforme intentionnel d'un médicament à but thérapeutique approprié ou inapproprié (Présentation à titre indicatif)



- Risque patient au regard du traitement, du types d'effets et de la pathologie

- * Nombre estimé des prescriptions totales du produit

- ** Vigilance particulière pour les personnes fragiles

- Approprié : données scientifiques, recommandations des sociétés savantes qui confirment l'efficacité + absences d'alternatives équivalentes ou supérieures

© EM Produits de Santé 2020

Le 27/11/2020