



**HAL**  
open science

# Prescription hors AMM de l'acétylcystéine voie orale dans le sevrage des drogues illicites

Benedicte Augarde

► **To cite this version:**

Benedicte Augarde. Prescription hors AMM de l'acétylcystéine voie orale dans le sevrage des drogues illicites. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02982180

**HAL Id: dumas-02982180**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02982180>**

Submitted on 28 Oct 2020

**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.



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année 2020

## THESE D'EXERCICE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 19 MAI 2020  
par **AUGARDE Bénédicte**,

### PRESCRIPTION HORS AMM DE L'ACETYLCYSTEINE VOIE ORALE DANS LE SEVRAGE DES DROGUES ILLICITES

#### Composition du jury :

<b>Président : Madame Valérie SAUTOU</b>	Professeur, UFR Pharmacie de Clermont Ferrand Praticien hospitalier, Pharmacien
<b>Membres : Madame Amina DELPEUCH</b>	Praticien hospitalier, Pharmacien
<b>Monsieur Georges BROUSSE</b>	Professeur, UFR de médecine de Clermont Ferrand Praticien hospitalier, Médecin psychiatre
<b>Monsieur David BALAYSSAC</b>	Maître de Conférences, Pharmacien

**PRESCRIPTION HORS AMM DE L'ACETYLCYSTEINE VOIE ORALE  
DANS LE SEVRAGE DES DROGUES ILLICITES**

Composition du jury :

Président : **Madame Valérie SAUTOU**

Professeur, UFR Pharmacie de Clermont Ferrand  
Praticien hospitalier, Pharmacien

Membres : **Madame Amina DELPEUCH**

Praticien hospitalier, Pharmacien

**Monsieur Georges BROUSSE**

Professeur, UFR de médecine de Clermont Ferrand  
Praticien hospitalier, Médecin psychiatre

**Monsieur David BALAYSSAC**

Maître de Conférences, Pharmacien

## Remerciements :

Mes remerciements s'adressent en premier lieu à mes directrices de thèse Madame DELPEUCH et Madame SAUTOU pour leur aide ainsi que pour leur temps consacré à l'élaboration de ce travail.

Je remercie également le Professeur BROUSSE, ainsi que l'équipe de Clementel (Dr BEN, Dr TISSIER et Joëlle), pour leur accueil et leur disponibilité !

Je remercie Monsieur BALAYSSAC d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je porte aussi une attention particulière à Madame SAUTOU qui a accepté de présider ce jury, je lui en suis reconnaissante.

Je tiens ensuite à remercier infiniment ma famille pour leur soutien durant ces années d'étude et principalement ma maman pour son dévouement

Je ne serais sans doute pas là aujourd'hui sans son aide, encore merci.

A ma sœur, Anne-laure, ainsi qu'à mon chéri, je dis merci pour leurs précieux encouragements, leur bienveillance et leur patience.

Un grand merci à Madame Mignol-Borel ainsi qu'à toute sa super équipe : Madame Fellard, Madame Ferri, Madame Chaumeil et Madame Ladevie pour m'avoir tant appris lors de mon stage pratique et pour ces bons moments partagés.

Sans oublier Elise, Clémence, Malvina, Christelle, Mathilde sans qui ces années de faculté n'auraient pas été aussi folles.

Merci à vous !

<b>REMERCIEMENTS :</b> .....	<b>- 2 -</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES :</b> .....	<b>- 5 -</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS :</b> .....	<b>- 6 -</b>
<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>- 8 -</b>
<b>CHAPITRE 1 :UTILISATION HORS AMM : CADRE LEGAL ET REGLEMENTAIRE. ....</b>	<b>- 10 -</b>
1- <i>Qu'est-ce que l'AMM et le hors AMM ?</i> .....	- 12 -
1-1 AMM <sup>(6)</sup> :.....	- 12 -
1-1-1 Définition :.....	- 12 -
1-1-2 Dossier de demande d'AMM :.....	- 12 -
1-1-3 L'évaluation du rapport bénéfice/risque par l'ANSM : .....	- 13 -
1-1-4 Suivi post AMM : la pharmacovigilance : .....	- 14 -
1-1-5 Fixation du prix et du taux de remboursement des médicaments <sup>(10)</sup> :.....	- 14 -
1-1-6 Régulation économique à l'hôpital :.....	- 16 -
1-2 Hors AMM :.....	- 18 -
1-2-1 Définition :.....	- 18 -
1-2-2 Les sources de la prescription hors AMM : .....	- 18 -
1-2-3 Les risques de la prescription hors AMM :.....	- 19 -
1-2-4 Pourquoi y avoir recours ? <sup>(13)</sup> .....	- 21 -
2- <i>Cadre réglementaire en France.</i> <sup>(24)</sup> .....	- 23 -
2-1 <i>Les RTU :</i> <sup>(25)</sup> .....	- 24 -
2-2 <i>Les ATU :</i> <sup>(26)</sup> .....	- 25 -
2-3 Le hors RTU, hors ATU : .....	- 26 -
2-4 CAQES <sup>(27)</sup> :.....	- 26 -
2-5 En réalité :.....	- 27 -
3- <i>Principes de prescription en médecine.</i> <sup>(28) (29)</sup> .....	- 28 -
4- <i>Responsabilités et pénalités en cas de prescription hors AMM.</i> <sup>(13)</sup> .....	- 34 -
4-1 Responsabilité du prescripteur.....	- 34 -
4-2 Responsabilité du pharmacien.....	- 35 -
4-3 Pénalités financières.....	- 36 -
5- <i>Pistes d'amélioration pour un meilleur encadrement des prescriptions hors AMM.</i> <sup>(13) (33)</sup> .....	- 37 -
<b>CHAPITRE 2 : LA N-ACETYLCYSTEINE (NAC). ....</b>	<b>- 39 -</b>
1- <i>Caractéristiques chimiques, pharmacologiques et pharmacocinétiques de la NAC.</i> -	40 -
1-1 Structure chimique : <sup>(34)</sup> .....	- 40 -
1-2 Propriétés pharmacologiques : <sup>(35)</sup> .....	- 40 -
1-3 Propriétés pharmacocinétiques : <sup>(35)</sup> .....	- 41 -
1-4 Effets indésirables les plus fréquents.....	- 41 -

<b>2-UTILISATIONS APPROUVEES EN FRANCE. <sup>(37)</sup></b> .....	<b>- 42 -</b>
<b>3-UTILISATIONS HORS AMM DE L'ACETYLCYSTEINE. <sup>(39)</sup></b> .....	<b>- 44 -</b>
<b>CHAPITRE 3 :- 48 -UTILISATION HORS AMM DE L'ACETYLCYSTEINE DANS LE SEVRAGE DES DROGUES ILLICITES- 48 -</b>	
1- <i>Prise en charge du sevrage en drogue illicite</i> .....	- 49 -
1-1 Qu'est-ce qu'une drogue illicite ?.....	- 49 -
1-2 Stratégie thérapeutique <sup>(68)</sup> :.....	- 49 -
2- <i>Données scientifiques</i> :.....	- 50 -
2-1 Recommandations officielles et des sociétés savantes sur l'indication et les posologies : .....	- 50 -
2-2 Données de la littérature : .....	- 51 -
2-2-1 Mécanisme d'action de la NAC (en lien avec celui du processus addictif) : - 51 -	
-	
2-2-2 Etude des effets de la NAC sur diverses consommations de drogues illicites, chez l'animal et chez l'homme : .....	- 57 -
2-3 Analyse des bénéfices et des risques : .....	- 61 -
2-4 Evaluation médico-économique de l'utilisation de l'acétylcystéine hors AMM dans le sevrage des drogues illicites : .....	- 63 -
3- <i>Étude de cas au CHU Gabriel-Montpied de Clermont-Ferrand et au Centre Hospitalier Etienne Clementel</i> .....	- 65 -
3-1 Objectif de l'étude.....	- 65 -
3-2 Méthode : .....	- 65 -
3-3 Résultats.....	- 66 -
3-3-1 Profil des patients :.....	- 67 -
3-3-2 L'addiction : .....	- 68 -
3-3-3 Le sevrage : .....	- 70 -
3-3-4 Le traitement par NAC :.....	- 73 -
3-3-5 Efficacité du traitement :.....	- 75 -
3-3-6 Profil des patients dont le traitement est considéré comme une réussite : - 76 -	
-	
3-4 Les limites de l'étude .....	- 79 -
3-5 Conclusion de l'étude :.....	- 80 -
<b>CONCLUSION :</b> .....	<b>- 82 -</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE :</b> .....	<b>- 83 -</b>
<b>LISTE DES ANNEXES :</b> .....	<b>- 91 -</b>
<b>SERMENT DE GALIEN : <sup>(103)</sup></b> .....	<b>- 104 -</b>
<b>RESUME :</b> .....	<b>- 105 -</b>
<b>MOTS CLES :</b> .....	<b>- 105 -</b>

## Liste des tableaux et des figures :

### TABLEAUX :

<b>Tableau I</b> : spécialités à base d'acétylcystéine disponibles en France (ville ou hôpital).....	- 43 -
<b>Tableau II</b> : données démographiques des patients de l'étude.....	- 67 -
<b>Tableau III</b> : données concernant la pathologie addictive des patients recevant un traitement par NAC .....	- 70 -
<b>Tableau IV</b> : données concernant le sevrage des patients recevant un traitement par NAC.....	- 70 -
<b>Tableau V</b> : données démographiques des patients dont le traitement par NAC est considéré comme réussite. ....	- 76 -
<b>Tableau VI</b> : Pathologies associées chez les patients dont le traitement par NAC est considéré comme réussite. ....	- 76 -
<b>Tableau VII</b> : principales associations de consommation chez les patients dont le traitement par NAC est considéré comme réussite. ....	- 77 -
<b>Tableau VIII</b> : principales associations de traitement par nombre de patient bénéficiaire, chez qui le traitement par NAC est considéré comme réussite.....	- 78 -
<b>Tableau IX</b> : indications du traitement par NAC chez les patients, dont le traitement est considéré comme réussite.....	- 78 -
<b>Tableau X</b> : posologie de NAC utilisée chez les patients dont le traitement par NAC est considéré comme réussite.....	- 79 -

### FIGURES :

<b>Figure 1</b> : <i>Fixation du prix et du taux de remboursement des médicaments</i> .....	- 16 -
<b>Figure 2</b> : Modalité de prise en charge par la sécurité sociale des prescriptions hors AMM.....	- 37 -
<b>Figure 3</b> : effets indésirables de le NAC .....	- 42 -
<b>Figure 4</b> : circuit de la récompense .....	- 52 -
<b>Figure 5</b> : la synapse glutamatergique .....	- 54 -
<b>Figure 6</b> : Pathologies associées.....	- 68 -
<b>Figure 7</b> : répartition des drogues consommées par patients traités par NAC. ....	- 69 -
<b>Figure 8</b> : principales associations de consommation des patients traités par NAC. ....	- 69 -
<b>Figure 9</b> : traitements associés à la NAC chez les patients traités .....	- 71 -
<b>Figure 10</b> : principales associations de traitement par nombre de patient.....	- 72 -
<b>Figure 11</b> : principales indications du traitement par NAC.....	- 73 -
<b>Figure 12</b> : posologie initiale du traitement par NAC.....	- 74 -

## Liste des abréviations :

- AMM** : autorisation de mise sur le marché
- AMPA** :  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate
- ANSM** : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- ARS** : agence régionale de santé
- ASMR** : amélioration du service médical rendu
- ATU** : autorisation temporaire d'utilisation
- BHD** : buprénorphine haut dosage
- BPCO** : bronchopneumopathie chronique obstructive
- CAQES** : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiéce des Soins
- CEPS** : comité économique des produits de santé
- CHU** : centre hospitalo-universitaire
- COMEDIMS** : commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
- CRPV** : centre régional de pharmacovigilance
- CSP** : code de la santé publique
- CSS** : code de la sécurité sociale
- CT** : commission de transparence
- DCI** : dénomination commune internationale
- DGOS** : direction générale de l'offre de soin
- DPC** : développement professionnel continu
- EMA** : agence européenne du médicament (*European Medicines Agency*)
- FINES** : fichier national des établissements sanitaires et sociaux
- GABA** : acide  $\gamma$ -aminobutyrique
- GHS** : groupe homogène de séjour
- HAS** : haute autorité de santé
- IL-6/1b** : interleukine 6/1b
- INCa** : institut national du cancer
- LSD** : diéthyllysergamide
- MERRI** : missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation
- MSO** : médicament de substitution aux opiacés

**MTE** : marge thérapeutique étroite

**NAC** : N-acétylcystéine

**NMDA** : acide N-méthyl-D-aspartique

**OMS** : organisation mondiale de la santé

**PHEV** : prescription hospitalière exécutée en ville

**PIB** : produit intérieur brut

**RCP** : résumé des caractéristiques du produit

**RPPS** : répertoire partagé des professionnels de santé

**RTU** : recommandation temporaire d'utilisation

**SMR** : service médical rendu

**TDHA** : Trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

**THC** :  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol

**TNF- $\alpha$**  : facteur de nécrose tumorale (*Tumor Necrosis Factor*)

**TOC** : trouble obsessionnel compulsif

**UNCAM** : union nationale des caisses d'assurance maladie

**VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

## Introduction :

Une prescription est dite hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) lorsqu'elle ne respecte pas les conditions décrites dans l'AMM, une garantie de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du médicament pour le prescripteur. Ces conditions sont répertoriées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Prescrire hors AMM est, *a priori*, une pratique à risque pour le patient qui engage prescripteur et pharmacien qui dispense. C'est pourquoi l'usage du hors AMM doit rester une pratique d'exception et nécessite le recours à une procédure dérogatoire.

Les prescriptions hors AMM de N-acétylcystéine (NAC), dans le domaine de la psychiatrie (milieu hospitalier ou libéral), ont fortement augmenté ces dernières années.

Certaines études démontrent un usage intéressant de celle-ci dans l'aide au sevrage de différentes addictions. Néanmoins, les quantités prescrites sont importantes et représentent un coût non négligeable pour les établissements de soins ou pour les patients. En effet, les spécialités à base d'acétylcystéine par voie orale (ASMR V, Amélioration du service médicale rendu) ne sont plus agréées aux collectivités et ne sont plus remboursées.

La place de l'acétylcystéine à l'hôpital dans le cadre du sevrage des drogues illicites doit être déterminée. La raison pour laquelle un état des lieux quant aux profils des patients traités dans ce cadre a été réalisé, afin de sécuriser, d'encadrer et de protocoliser à termes le recours à cette pratique, dans l'établissement.

Un premier chapitre sera consacré aux généralités concernant l'utilisation hors AMM en France, le cadre légal et réglementaire pour y avoir recours y seront détaillés.

Puis dans un second chapitre, nous parlerons plus précisément de l'acétylcystéine avec une brève description chimique et pharmacologique ainsi que ses indications actuelles et celles du hors AMM.

Le dernier chapitre centrera la problématique sur l'usage hors AMM de l'acétylcystéine dans le sevrage des drogues illicites.

Une première partie sera consacrée au sevrage en drogues illicites avec les stratégies thérapeutiques recommandées actuellement.

Une deuxième partie regroupera différentes analyses bibliographiques et scientifiques concernant les recommandations officielles d'utilisation, ainsi qu'une analyse des bénéfices et des risques, et enfin le coût économique que cela représente.

Une troisième partie viendra illustrer ces données avec une étude de cas réalisée au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Clermont-Ferrand et au Centre hospitalier Etienne Clementel d'Enval.

## **Chapitre 1 :**

**Utilisation hors AMM : cadre légal et réglementaire.**

L'AMM est un acte administratif permettant à un fournisseur la mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique, en garantissant ainsi sa qualité, son efficacité et sa sécurité pour le prescripteur.

On entend par prescription hors AMM, les prescriptions non conformes à l'AMM qui peuvent concerner notamment l'indication, les caractéristiques des patients, la voie d'administration, les modalités d'administration, la posologie, la durée du traitement.

Prescrire hors AMM est, *a priori*, une pratique à risque pour le patient qui engage prescripteur et pharmacien qui dispense.

C'est pourquoi l'usage du hors AMM doit rester une pratique d'exception et nécessite le recours à une procédure dérogatoire.

Cependant cette utilisation est largement répandue et très certainement sous-évaluée.

On estime que le nombre de prescriptions dites hors AMM ou non conformes en France est de l'ordre de 20 %. <sup>(1)</sup> Parmi les médicaments les plus prescrits hors AMM, on peut citer en particulier les antalgiques, les anxiolytiques, les protecteurs gastriques, les anti-infectieux. Plusieurs raisons permettent de justifier ce pourcentage, nous les détaillerons dans ce chapitre.

Dans le domaine de la psychiatrie, la prescription hors AMM est également fortement employée, notamment pour certaines classes thérapeutiques telles que :

- Les antidépresseurs pour le traitement de dépressions non caractérisées, pour un trouble obsessionnel compulsif (TOC) ou bien pour un stress post traumatique. <sup>(2)</sup>
- Les antipsychotiques à dose élevée pour un effet sédatif, ou encore pour une démence chez la personne âgée. <sup>(3)</sup>
- Les anti-épileptiques comme thymorégulateurs sans qu'il y ait une contre-indication au lithium.
- Les anxiolytiques ou hypnotiques à des doses largement supérieures et pour des durées de traitement plus longues que celles préconisées par l'AMM. <sup>(4)</sup>

Dans une étude réalisée dans un hôpital public parisien <sup>(5)</sup>, l'analyse des prescriptions des services de psychiatrie (495 patients, 5086 lignes de prescriptions) a montré un recours au hors AMM dans 34% des cas ; essentiellement pour les traitements psychiatriques (43.5%), et 27.7 % dans le cadre de traitements somatiques.

# 1- Qu'est-ce que l'AMM et le hors AMM ?

## 1-1 AMM <sup>(6)</sup> :

### 1-1-1 Définition :

La demande d'AMM est l'étape préalable à toute commercialisation de médicament en France. L'AMM « est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser ».

### 1-1-2 Dossier de demande d'AMM :

Lorsqu'un industriel souhaite commercialiser un médicament en France, il doit d'abord constituer un dossier et obtenir une autorisation de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

De la découverte de la molécule à la commercialisation de la spécialité, il s'écoule en moyenne 10 à 15 années.

Ce dossier de demande est structuré en 5 modules détaillant les données de qualité, de sécurité et d'efficacité obtenues pour ce médicament. Elles permettent d'évaluer la balance bénéfique/risque liée à une utilisation à grande échelle en population générale.

Le 1<sup>e</sup> module contient les données administratives (laboratoire...).

Le 2<sup>e</sup> module est un résumé des trois modules suivants.

Le 3<sup>e</sup> module est dédié aux propriétés chimiques et biologiques, à la fabrication et au contrôle (pureté, stabilité...) du médicament. (Garantissant sa QUALITE).

Le 4<sup>e</sup> module est réservé aux données précliniques (études *in vitro* et/ou sur des modèles animaux). (Garantissant sa SECURITE).

Enfin, le dernier module contient les données cliniques, c'est-à-dire, celles de l'utilisation du médicament chez l'homme, d'abord sur un faible nombre de sujet volontaires sains puis sur

un faible nombre de volontaires malades et enfin sur plusieurs milliers de personnes malades.  
(Garantissant son EFFICACITE).

A ce dossier de demande, devront être joints :

- le RCP,
- une notice patient
- un modèle de conditionnement et d'étiquetage.

Le RCP contient les informations nécessaires au prescripteur et au dispensateur notamment :

- la ou les indication(s)
- la ou les posologie(s)
- les contre-indications
- les principaux effets indésirables

Il est élaboré d'après les résultats obtenus lors des phases précliniques et cliniques.

La notice patient est un résumé de ce RCP contenant les informations de manière plus claires et compréhensibles.

#### 1-1-3 L'évaluation du rapport bénéfice/risque par l'ANSM :

L'autorité compétente (ANSM) évalue : la qualité de la substance active puis du produit fini, les indications thérapeutiques revendiquées, les posologies recommandées ainsi que les effets indésirables attendus lors de telle utilisation et leur fréquence.

L'industriel fournit également des études comparatives entre sa molécule et celles déjà commercialisées. L'ANSM examine ces données.

Elle valide ainsi le niveau du rapport bénéfice/risque.

Puis l'AMM est obtenue (ou non) pour une durée initiale de 5 ans. Elle peut ensuite être renouvelée pour une durée illimitée. <sup>(7)</sup>

Cette procédure est valable uniquement pour les demandes de mise sur le marché français. D'autres autorités compétentes, comme l'agence européenne du médicament (EMA), font leurs propres évaluations en cas de demande de mise sur le marché européen.

Une AMM européenne ne permet pas nécessairement une mise sur le marché français, comme une AMM française ne permet pas non plus nécessairement une mise sur le marché européen.

#### 1-1-4 Suivi post AMM : la pharmacovigilance :

Après sa commercialisation, le médicament reste surveillé dans les conditions réelles d'utilisation via la pharmacovigilance. Les professionnels de santé tels que les médecins, les chirurgiens dentiste, les sages-femmes ou les pharmaciens ont l'obligation de déclarer tout effet indésirable susceptible d'être induit par un produit de santé.

Est considéré comme un effet indésirable « une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse) ». <sup>(8)</sup>

Les autres professionnels de santé, les patients, les laboratoires pharmaceutiques peuvent également signaler un effet indésirable.

Ce signalement peut se faire directement en ligne sur le site : [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr).

Les données sont alors transmises au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) puis à l'ANSM.

Grâce à ces déclarations d'effets indésirables, l'ANSM peut régulièrement mettre à jour les données de l'AMM (modification de posologie, de durée de traitement, de population cible, de conditionnement, de condition de conservation, de modalité de prescription...).

Cependant, l'AMM peut aussi être suspendue ou supprimée si la balance bénéfique/risque devient défavorable (recul de la spécialité dans la stratégie thérapeutique, dégradation du profil de tolérance ...).

#### 1-1-5 Fixation du prix et du taux de remboursement des médicaments <sup>(9)</sup> :

Pour qu'une spécialité soit remboursable par l'assurance maladie, un dossier de demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables doit être fait par le laboratoire.

La commission de transparence (CT) de la haute autorité de santé (HAS) évalue l'indication pour laquelle le remboursement est sollicité, le niveau de service médical rendu (SMR) de la

spécialité (comparaison avec d'autres spécialités déjà sur le marché en termes de gravité de la maladie concernée, d'efficacité pour la prévenir ou la guérir, d'intérêt pour la santé publique, effets indésirables attendus, évaluation de la population cible).

Ce niveau de SMR (4 au total) permettra de déterminer le taux de remboursement par l'assurance maladie (15 %, 30 %, 65 %, 100 %) : SMR majeur, modéré, faible ou insuffisant pour justifier la prise en charge par la collectivité.

La CT de l'HAS évalue aussi l'amélioration du service médical rendu (ASMR), place de ce nouveau traitement dans la stratégie thérapeutique déjà existante.

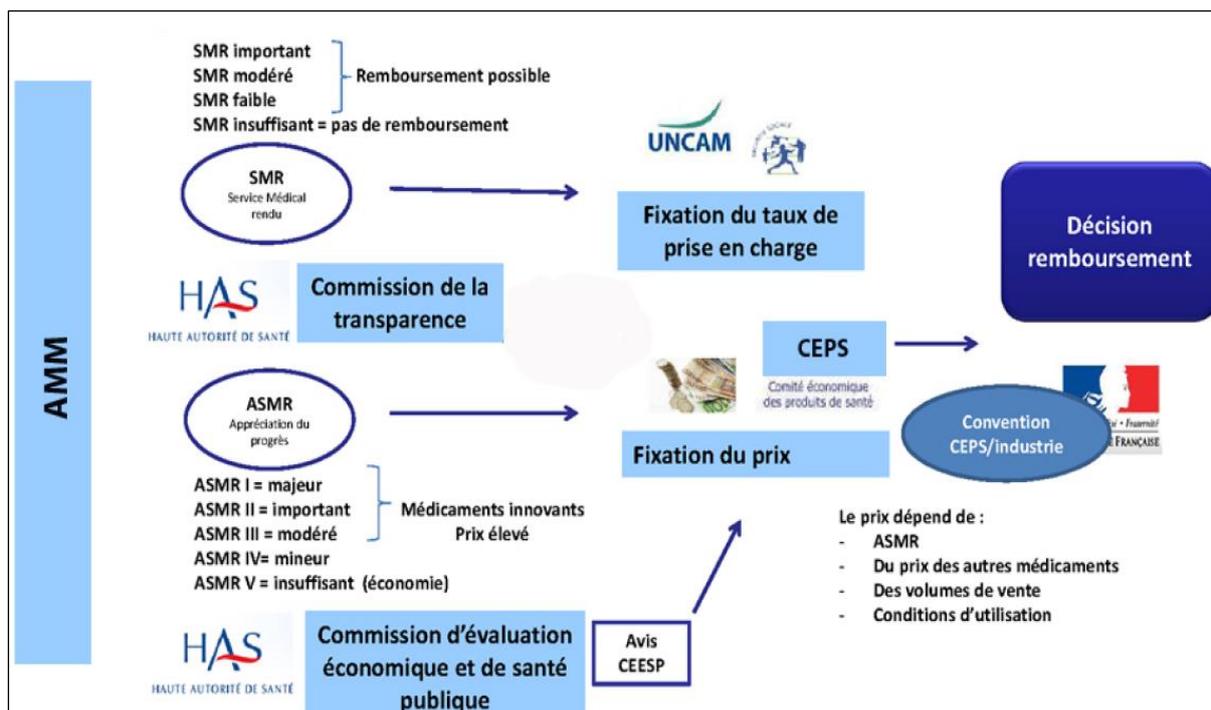
Ce niveau d'ASMR (5 au total) permettra de déterminer le prix du médicament : ASMR I (progrès thérapeutique majeur), II (amélioration importante), III (amélioration modérée), IV (amélioration mineure) ou V (pas d'amélioration).

Le comité économique des produits de santé (CEPS), fixe le prix limite de vente de la spécialité en fonction du niveau d'ASMR évalué par la CT, du prix des autres médicaments à même visée thérapeutique déjà commercialisés, des conditions prévisibles d'utilisation...

L'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) fixe le taux de remboursement selon le niveau de SMR évalué par la CT et la gravité de la maladie ciblée par l'indication.

Puis, après validation de ces évaluations par le ministère de la santé, la décision est publiée au journal officiel dans les 180 jours suivants la réception du dossier. L'inscription sur la liste des spécialités remboursables est valable pour une indication donnée et pendant 5 ans.

En cas d'évolution du SMR (majoration des effets indésirables, efficacité insuffisante...) ou de l'ASMR (nouvelle indication, spécialité d'intérêt supérieur disponible...), le ministère de la santé peut réévaluer le dossier et prononcer une désinscription de la spécialité sur la liste de celles qui sont remboursables.



**Figure 1 :** Fixation du prix et du taux de remboursement des médicaments, disponible sur [https://www.sillcasso.org/offres/doc\\_inline\\_src/613/DOC34%2BCircuit%2Bd92un%2Bnouveau%2Bmedicament.pdf](https://www.sillcasso.org/offres/doc_inline_src/613/DOC34%2BCircuit%2Bd92un%2Bnouveau%2Bmedicament.pdf).

### 1-1-6 Régulation économique à l'hôpital :

Le marché du médicament français en général <sup>(10)</sup>, en 2009, s'élevait à 27,1 milliards d'euros. Même si la pharmacie d'officine domine largement ce marché, les établissements de santé représentent une part non négligeable et évolutive de ce dernier : avec un accroissement annuel moyen de 8 % de leurs achats depuis 1999, leurs dépenses s'élèvent ainsi à 5,5 milliards d'euros en 2009, soit 20 % du marché du médicament (cette part de marché a quasiment doublé en 20 ans).

Pour les hôpitaux, le médicament représente en moyenne 10 % de leur charge (variable selon l'activité principale de l'établissement).

Le marché du médicament à l'hôpital se divise en 3 parties :

- Les médicaments inclus dans les différents tarifs de groupes homogènes de séjours (GHS avec 1,8 milliards d'euros des dépenses, soit 31 %) qui sont soumis à la concurrence des génériques notamment, et pour lesquels les dépenses sont stables.
- Les médicaments onéreux remboursés par l'assurance maladie en sus des GHS (2,5 milliards d'euros soit 43 % des dépenses).

En effet, les hôpitaux reçoivent de l'assurance maladie une enveloppe forfaitaire pour chaque patient hospitalisé nécessaire à la prise en charge des médicaments (remboursés ou non) et des autres charges liées à l'hospitalisation.

Lorsqu'un médicament est considéré comme innovant et coûteux, il peut être inscrit sur une liste dite « liste en sus » élaborée par le ministère de la santé et les agences régionales de santé (ARS). Il pourrait alors être complètement remboursé à l'hôpital lorsqu'il est utilisé dans les bonnes indications. Le prix de ces médicaments est négocié entre les pouvoirs publics et les laboratoires. Cette liste en sus est régulièrement mise à jour.

- Les médicaments inscrits sur la liste de rétrocession (vente de certains médicaments de la réserve hospitalière aux patients en ambulatoire) avec 1,45 milliards d'euros soit 25 % du marché. Ils sont peu concurrencés par un équivalent thérapeutique ou un générique, leur prix de vente est fixé réglementairement.

Cependant, cette pratique est en baisse depuis la sortie de la réserve hospitalière de nombreuses spécialités désormais disponibles en officine.

L'attention est également portée par les établissements de santé sur :

- Les produits inclus dans les MERRI (Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation) : sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), en post-ATU (*article 48 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2014*) ou en Essais Cliniques ou Innovants.
- Les médicaments et dispositifs médicaux des Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville (PHEV).

Par ailleurs, dans le cas des prescriptions hospitalières, un médicament ne peut être prescrit et dispensé au sein d'un établissement de santé que s'il est inscrit sur la liste des spécialités agréées aux collectivités.

## 1-2 Hors AMM :

### 1-2-1 Définition :

Une prescription sera considérée hors AMM (ou non conforme) lorsque les données du RCP ne seront pas respectées.

Seules ces données auront fait l'objet d'études scientifiques *in vitro* et/ou *in vivo* garantissant la qualité, l'efficacité et la sécurité du traitement pour le patient.

La non-conformité peut donc porter sur l'indication mais aussi sur la posologie, la durée du traitement, la population ciblée, la voie d'administration.

Ce type de prescription est justifiable dans certains cas, à condition de respecter leur cadre réglementaire.

### 1-2-2 Les sources de la prescription hors AMM :

Pour établir une prescription hors AMM, le prescripteur peut se baser :

- Sur ses connaissances, c'est pourquoi il est essentiel que les professionnels de santé se forment régulièrement afin de maintenir leurs connaissances à jour, c'est ce qu'on appelle le développement professionnel continu (DPC). Il est obligatoire de justifier tous les 3 ans d'une formation, d'une analyse de ses pratiques, d'une évaluation des risques...<sup>(11)</sup>
- Sur des extrapolations de données, d'un pays à un autre, d'une espèce à une autre, d'une catégorie de personne à une autre...
- Sur les informations données par les laboratoires (publicité ou visiteurs médicaux).  
Les campagnes de publicité auprès de professionnel de santé doivent être, au préalable, autorisées par l'ANSM (**Article L5122-9 du code de la santé publique (CSP)**).

En théorie, les informations fournies doivent respecter les recommandations officielles de bonne pratique, être objectives et non trompeuses.

- Sur les recommandations officielles (HAS par exemple), les publications de sociétés savantes (institut national contre le cancer (INCa) par exemple), les études bibliographiques...

Dans le secteur hospitalier, des commissions d'évaluation des médicaments (COMEDIMS...) peuvent élaborer des recommandations aidant ainsi les prescripteurs et les pharmaciens à justifier leur décision. Les médecins de ville ne disposent pas de tels moyens, c'est à eux d'étudier les données de la littérature et de justifier chacune de leur prescription.

Le recours à ces différentes sources permet de distinguer deux catégories de prescription hors AMM : justifiées et non justifiées.

Ainsi, les prescriptions non justifiées sont le plus souvent la conséquence, de connaissances insuffisantes ou erronées, d'une ignorance des recommandations officielles, de mauvaises habitudes de prescription ou de référence à des informations non certifiées.

Le risque est considérable lorsqu'il s'agit d'un réel mésusage ne respectant pas les restrictions de base (contre-indication, précaution d'emploi, adaptation de la posologie selon l'état physiopathologique du patient...). <sup>(12)</sup>

### 1-2-3 Les risques de la prescription hors AMM :

La prescription conformément à l'AMM est une sécurité pour le patient, cependant, elle peut aussi être une perte de chance car le patient ne bénéficierait pas parfois du meilleur traitement possible. Seules les données issues du RCP ayant fait l'objet d'études de pré-commercialisation garantissant la qualité et la sécurité du produit, sont reconnues comme fiables.

Les prescripteurs sont néanmoins libres d'exercer leur art selon les données acquises de la science.

Une utilisation hors AMM injustifiée peut être associée à une augmentation du risque d'effets indésirables alors que l'augmentation de ce risque n'est pas retrouvée si la prescription paraît justifiée.

Une étude<sup>(13)</sup> avait pour objectif de surveiller les prescriptions hors AMM (justifiées ou non) et d'évaluer les effets indésirables associés.

Un total de 46 021 participants ainsi que 151 305 médicaments prescrits ont été recensés.

Au total, 3 484 effets indésirables ont été relevés soit 0,13 % par participants et par mois en moyenne.

Ce pourcentage de survenue d'effets indésirables était de 0,19 % par personne et par mois en cas de prescription hors AMM et de 0,12 % par personne et par mois en cas de prescription conforme à l'AMM.

Si la prescription hors AMM était justifiée par des preuves scientifiques, le taux d'effet indésirable survenu était similaire à celui d'une prescription conforme à l'AMM.

En revanche, en cas de prescription non justifiée ce taux était plus élevé, soit 0,21 % d'effets indésirables survenus par personne et par mois.

D'autres exemples, largement médiatisés en France du fait de leur gravité peuvent également être cités<sup>(14)</sup> :

- Mediator<sup>®</sup> : d'abord indiqué comme traitement adjuvant d'un régime adapté en cas d'hypertriglycéridémie puis comme traitement adjuvant d'un régime adapté en cas de diabète avec surcharge pondérale, il a, en réalité, sans doute été prescrit plus largement, hors AMM, notamment comme coupe faim en cas de surcharge pondérale. Une majoration des effets indésirables graves (même mortels) peut être liée à cette prescription abusive.
- Diane 35<sup>®</sup> : ce traitement hormonal peut être prescrit en cas d'hirsutisme ou d'acné en cas d'échec des autres traitements.

Malgré ses propriétés contraceptives, il ne doit pas être prescrit comme contraceptif de première intention, la balance bénéfice risque étant peu favorable.

Des effets indésirables vasculaires avec une augmentation du risque thrombotique ou de développement de méningiome avait restreint son utilisation.

- Cytotec<sup>®</sup> : son indication d'origine était réservée aux ulcères gastriques. Il a été utilisé en gynéco-obstétrique comme déclencheur de contraction utérine. Cet emploi non recommandé est à risque supplémentaire pour la mère et l'enfant.
- Méthylphénidate : indiqué en cas de trouble du déficit de l'attention (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque la prise en charge psychologique, sociale et familiale est insuffisante. La spécialité Ritaline<sup>®</sup> 10 milligrammes est utilisée hors AMM dans le traitement de la narcolepsie, en cas d'inefficacité du modafinil, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans<sup>(15)</sup>.

#### 1-2-4 Pourquoi y avoir recours ? <sup>(12)</sup>

La règle de base pour le prescripteur est qu'il est dans l'obligation de dispenser les meilleurs soins à ses patients conformément aux données acquises de la science.

Pour respecter ce principe, certaines situations vont l'obliger à prescrire hors AMM.

**1<sup>e</sup> situation** : l'utilisation de la spécialité pendant plusieurs années à grande échelle a démontré de nouvelles propriétés thérapeutiques intéressantes.

Le titulaire de l'AMM peut engager une procédure de demande d'AMM pour cette nouvelle indication à condition que sa commercialisation soit bénéfique (les procédures d'extension d'AMM sont longues et coûteuses).

Exemple : le sildénafil (Viagra<sup>®</sup>) d'abord utilisé comme traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, puis, par la suite, indiqué dans les dysfonctionnements érectiles. <sup>(16)</sup>

Si en revanche, les perspectives de marché s'avèrent peu rentables (molécule ancienne dont le brevet est public par exemple), le titulaire de l'AMM n'engagera pas de procédure d'extension de l'AMM malgré l'évolution scientifique et les habitudes de prescriptions.

Si le prescripteur veut faire bénéficier à son patient de cette nouvelle avancée, il devra alors avoir recours au hors AMM.

On observe ainsi, avec le temps, un écart de plus en plus important entre une indication ancienne et celle de pratique récente.

Exemple : la lidocaïne en emplâtre (Versatis®) dont l'AMM est réservée aux douleurs neuropathiques post zostériennes est, en réalité, utilisée plus largement, pour tout type de douleur neuropathique chronique. <sup>(17)</sup>

### **2<sup>e</sup> situation** : l'impasse thérapeutique.

De nombreuses disciplines comme l'oncologie, la neurologie, la psychiatrie, la gériatrie, la pédiatrie ou les maladies rares ne bénéficient que de quelques spécialités disposant d'une AMM. Les prescripteurs sont donc obligés de prescrire en dehors du cadre légal pour certaines de ces situations cliniques.

Exemple : résistance aux psychotropes, rechute persistante de manifestation schizophrénique (notamment après consommation de toxique). <sup>(18)</sup>

### **3<sup>e</sup> situation** : la limite des essais pré clinique et clinique.

Lors des essais pré cliniques, des intervalles de dose sont définis par administration à des modèles animaux. Ces plages de sécurité sont ensuite étudiées chez des volontaires sains afin de déterminer la dose maximale efficace. Puis, elles sont répertoriées dans la rubrique posologie du RCP.

Or, pour faire bénéficier le patient de la meilleure efficacité possible, cette marge de sécurité devra parfois être dépassée comme par exemple, en psychiatrie.

Exemple : les antipsychotiques lors de situation d'urgence ou lorsque le patient est peu sensible au traitement. Il est alors indispensable de surveiller le profil de tolérance ; en effet, le risque de survenu d'effet indésirable, en particulier cardiaque, est majoré. <sup>(19)</sup>

De même, une voie d'administration est étudiée et recommandée dans l'AMM alors que certaines spécialités seront utilisées par d'autres voies qui n'auront pas fait l'objet d'étude dans le dossier de demande d'AMM.

Exemple : le néfopam (Acupan®) dont l'AMM réserve une utilisation par voie injectable qui, dans 70 % des cas, est en réalité administré *per os*. <sup>(20)</sup>

Ensuite, dans la majorité des essais cliniques chez l'homme, certaines catégories de personnes ne sont pas intégrées car considérées comme trop à risque comme par exemple les personnes âgées poly-pathologiques, les insuffisants rénaux et hépatiques, les enfants, les femmes enceintes. N'ayant pas pu bénéficier d'évaluation scientifique, ces personnes ne font pas partie de la population ciblée par l'AMM. Leur prise en charge thérapeutique nécessite très souvent le recours au hors AMM.

Exemple : en pédiatrie, plus de 50 % des prescriptions sont hors AMM notamment car certaines pathologies sont peu fréquentes dans cette tranche d'âge (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, dépression, schizophrénie...). (21) (22)

**4<sup>e</sup> situation :** évolution scientifique plus rapide que celle de l'AMM.

Une procédure de demande d'AMM est longue et coûteuse. C'est pourquoi, certaines spécialités disposant de preuves scientifiques sont prescrites hors AMM. Certaines procédures comme l'ATU ou la RTU (recommandation temporaire d'utilisation) permettent de pallier cette différence d'évolution mais restent encore assez marginale (nous le détaillerons plus loin).

## **2- Cadre réglementaire en France. (23)**

La loi du 29 Décembre 2011 contenant l'**article L.5121-12-1** du CSP, régit aujourd'hui le recours à la prescription hors AMM.

Cet article encadre les situations dans lesquelles un professionnel de santé peut prescrire une spécialité en dehors de son AMM.

Afin de sécuriser au mieux les prescriptions hors AMM, différents dispositifs comme l'ATU ou la RTU ont été mis en place en France et sont également détaillés dans cet article.

## 2-1 Les RTU : <sup>(24)</sup>

Les RTU sont délivrées par l'ANSM pour une durée de 3 ans renouvelable sous réserve que le laboratoire établisse un dossier de demande d'AMM.

Le recours à une RTU est autorisé s'il existe un besoin thérapeutique réel dans l'indication concernée ne disposant pas d'AMM et que le rapport bénéfice/risque est réputé favorable.

Cette prescription dans le cadre d'une RTU sera possible uniquement pour des spécialités ayant une AMM en France mais dont l'indication concernée ou ses conditions d'utilisation ne sont pas inclus dans cette AMM.

Il devra n'y avoir aucune autre alternative thérapeutique possible (même principe actif, même forme pharmaceutique, même dosage) disposant d'une AMM en France.

Cette prescription devra être indispensable à l'amélioration ou à la stabilisation de l'état de santé du patient.

Ce dernier devra être informé que la prescription a été établie en dehors de l'AMM et qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique connue. Les risques encourus devront également lui être détaillés ainsi que les bénéfices et contraintes attendus, et les conditions de prise en charge par la sécurité sociale.

Des données concernant le patient et nécessaires à son suivi devront être collectées sur un portail dédié.

Les laboratoires commercialisant des spécialités sous prescription RTU financent leur propre protocole de suivi. Cela leur permet de définir les critères de prescription et les modalités de surveillance des patients traités, de collecter des données relatives à l'efficacité et à la sécurité d'emploi ainsi que les conditions réelles d'utilisation.

Le prescripteur devra apposer sur la prescription la mention spécifique « prescription sous recommandation temporaire d'utilisation » et élaborer un protocole de soin signé conjointement par lui et le patient.

La prescription hors AMM devrait se faire principalement dans le cadre d'une RTU mais, en pratique, l'ANSM n'en a publié que très peu (une vingtaine à ce jour) ce qui limite la portée de ce dispositif de sécurisation.

## 2-2 Les ATU : <sup>(25)</sup>

Elles permettent de prescrire plus rapidement un médicament alors que les essais cliniques ne sont pas encore terminés, son évaluation bénéfice/risque est toujours en cours, il n'a donc pas encore obtenu son AMM.

Elles sont accordées par l'ANSM sous certaines conditions :

- La spécialité sert à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares.
- Il n'existe pas d'autre alternative thérapeutique disponible sur le marché.
- Leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont établis selon l'état actuel des connaissances scientifiques.
- La mise en place du traitement ne peut pas être reportée.

Il existe deux types d'ATU : de cohorte ou nominative.

**L'ATU de cohorte** s'adresse à un groupe de patient traités et surveillés selon des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Elle est délivrée à la demande des titulaires de la future AMM qui l'ont déjà déposée ou se sont engagés à le faire dans un temps imparti.

**L'ATU nominative** s'adresse à un seul patient désigné.

Le rapport bénéfice/risque de cette prescription est prétendu bénéfique pour ce patient nommé au vu des dernières données disponibles. Elle est accordée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible d'apporter un bénéfice pour son patient.

Le prescripteur devra mentionner sur sa prescription « prescription sous autorisation temporaire d'utilisation (nominative ou de cohorte) ».

### 2-3 Le hors RTU, hors ATU :

En dehors du cadre légal, la prescription hors AMM est autorisée si :

- Il n'existe pas d'autre alternative thérapeutique appropriée à la situation du patient, disposant d'une AMM, d'une RTU ou d'une ATU.
- Le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.

De même que pour la RTU ou l'ATU, le prescripteur est tenu d'informer le patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices attendus.

Il doit mentionner sur l'ordonnance « Prescription hors autorisation de mise sur le marché ». Il doit également faire part à son patient des modalités de prise en charge de la spécialité pharmaceutique par l'assurance maladie et argumenter sa prescription dans le dossier médical du patient.

### 2-4 CAQES<sup>(26)</sup>:

Créé par l'article 81 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2016, le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins (CAQES) est un contrat tripartite signé entre le directeur de l'ARS (Agence Régionale de Santé), le directeur de l'organisme local d'assurance maladie et le représentant légal de l'établissement et concerne tous les établissements de santé. Il a pour objectif l'amélioration des pratiques, la régulation de l'offre de soins et l'effizienz des dépenses assurance maladie.

Il contient un volet obligatoire : le « contrat socle », relatif au bon usage des médicaments, des produits et prestations, et un ou plusieurs volets supplémentaires concernant les transports, la pertinence et l'amélioration des pratiques.

Il est signé pour une durée indéterminée (les volets additionnels sont valables pour une durée maximale de 5 ans).

Le contrat socle du CAQES engage les établissements à améliorer, à sécuriser notamment le circuit du médicament et des produits de santé et à maîtriser leur dépense. Il se décline en 3 objectifs :

1 « Amélioration et la sécurisation de la prise en charge thérapeutique du patient et du circuit des produits et prestations »

2 « Développement des pratiques pluridisciplinaires et en réseau, la politique et le bon usage des produits de santé »

3 « Politique de prescription de médicaments dans le répertoire des génériques et des médicaments biologiques, la maîtrise de l'évolution des dépenses liées aux prescriptions de produits de santé exécutées en ville et de l'évolution des dépenses sur la liste en sus ».

Plusieurs indicateurs permettent de répondre à ces 3 objectifs : 18 indicateurs nationaux obligatoires et 36 indicateurs régionaux.

Parmi les indicateurs CAQES, le suivi des prescriptions hors AMM et leurs argumentaires dans les établissements de santé permet d'une certaine manière d'encadrer les prescriptions et de limiter les mésusages en milieu hospitalier.

Chaque année, les établissements rendent un rapport annuel d'autoévaluation (grille répertoriant les résultats des indicateurs régionaux, nationaux et des audits internes réalisés) permettant d'évaluer le respect ou non du contrat. Les résultats sont examinés par l'ARS et l'assurance maladie.

L'évaluation peut conduire à des sanctions financières (**article D.162-16 du Code de la sécurité sociale (CSS)**) ou à un intéressement pour les volets additionnels transport et pertinence des soins.

#### 2-5 En réalité :

La mention « prescription hors AMM » n'est que très rarement apposée sur l'ordonnance, ce qui rend difficile l'évaluation de cette pratique pourtant courante. Le fait de porter cette mention implique, en effet, le non remboursement du médicament par l'assurance maladie (**Article L162-4 du CSS**).

En effet, si un médecin choisit cette alternative hors AMM, c'est qu'il la considère comme étant la meilleure pour son patient et donc, qu'elle mérite de bénéficier d'un remboursement qu'il juge justifié.

De plus, le devoir d'information du prescripteur vis-à-vis de son patient n'est pas facile à appliquer, notamment en médecine générale, car cela demande du temps.

### **3- Principes de prescription en médecine.** <sup>(27)</sup> <sup>(28)</sup>

Il est stipulé dans la loi, selon les dispositions de **l'Article R4127-8 du CSP** que le médecin jouit d'une liberté de prescription : « Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles ».

Ce principe est rappelé dans **l'article L.162-2 du CSP** : « Dans l'intérêt des assurés sociaux et de la santé publique, le respect de la liberté d'exercice et de l'indépendance professionnelle et morale des médecins est assuré. »

La prescription médicale fait suite à un examen du patient par le médecin lors de la consultation (à domicile ou en établissement de santé).

A la fin de la consultation, le médecin va, en principe, formuler ses prescriptions (conseil, examen complémentaire, traitement) via une ordonnance qui engage sa responsabilité.

Cette dernière devra être accompagnée d'explications claires et précises, compréhensibles par le patient et/ou son entourage afin d'optimiser au maximum l'observance du traitement.

La direction générale de l'offre de soins (DGOS) propose un guide permettant d'assurer la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de soins (prescription, dispensation, stockage, transport, administration...).<sup>(29)</sup>

L'ordonnance doit comporter de manière lisible les mentions permettant :

- D'identifier le médecin (nom, prénom, numéro au répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), numéro du fichier national des établissements sanitaires et sociaux

(FINESS) permettant d'identifier la structure, qualification dans une spécialité (généraliste, dermatologue, psychiatre, neurologue...)).

- De contacter le médecin (adresse professionnelle, coordonnées téléphoniques, adresse électronique).
- De valider la conformité de l'ordonnance (signature du médecin immédiatement sous la dernière ligne de la prescription ou il devra rendre inutilisable l'espace laissé libre entre cette dernière ligne et sa signature afin de ne pas laisser de place pour les ajouts et les fraudes, la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée (**article R. 5132-3 du CSP**)).
- D'identifier le patient (nom, prénom, sexe, date de naissance et si nécessaire la taille et le poids).

Le contenu de la prescription doit mentionner (**article R.5125-55 du CSP**) :

- Le (les) principe(s) actif(s) en dénomination commune internationale (DCI) : « La prescription d'une spécialité pharmaceutique mentionne ses principes actifs, désignés par leur dénomination commune internationale (DCI) [...] ou à défaut, leur dénomination dans la pharmacopée européenne ou française » (**article L.5121-1-2 du CSP**).
- Le dosage en principe(s) actif(s).
- La forme pharmaceutique.
- La voie d'administration.
- La posologie.
- Le mode d'emploi (s'il s'agit d'une préparation, la formule détaillée).
- La durée du traitement ou le nombre d'unités de conditionnement et, le cas échéant, le nombre de renouvellements de la prescription.

La prescription de produits stupéfiants ou assimilés stupéfiants est soumise à un régime particulier (**articles R.5132-5, R.5132-27 et suivants du CSP**). Le médecin doit établir ses prescriptions sur des ordonnances dites sécurisées.

Le médecin doit vérifier si son patient aurait d'autres traitements par ailleurs afin d'éviter toute interaction médicamenteuse. Il doit l'informer des risques de l'automédication et l'inciter à demander conseil à un professionnel de santé avant toute prise médicamenteuse autre que celles qui lui sont prescrites.

Le devoir d'information du patient sur son état de santé ou sur les traitements est obligatoire « Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension » (**article R4127-35 du CSP**).

L'information du patient est indispensable afin qu'il puisse donner son consentement de manière libre et éclairé.

Le médecin doit s'assurer que son patient et /ou son entourage aient bien compris ses prescriptions, les contre-indications ou précautions d'emploi qu'elles impliquent (régime alimentaire adapté, mode de vie...), ainsi que les effets indésirables attendus et la prévention éventuelle de leur survenu, toujours dans le cadre du respect du devoir d'information du patient.

Le patient est libre de suivre ou non le traitement qui lui a été prescrit, ou d'effectuer les examens complémentaires qui lui ont été indiqués, le médecin ne peut l'y obliger.

Cependant, il doit lui en montrer le bien-fondé pour le motiver à respecter une prescription faite dans son intérêt.

Outre les obligations de formes décrites précédemment et inscrites dans **l'article R.4127-34 du CSP**, le médecin est responsable du contenu de ses prescriptions.

Dans les limites fixées par la loi, et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de prescrire ce qu'il juge le plus approprié à la situation de son patient selon **l'article R.4127- 8 du CSP**.

Néanmoins, son libre choix de prescription doit respecter les « données acquises de la science ».

Le médecin doit donc appliquer ce principe général à un patient en particulier et cela l'amène, parfois, à s'éloigner de cette généralité : cette divergence devra être justifiée par des arguments qui lui sont propres.

D'après **l'article 5** du code de déontologie médicale : « si la liberté de prescription est un principe fondamental qui va de pair avec l'indépendance professionnelle et la responsabilité

du médecin, cette notion a évolué, même si elle reste un élément essentiel de la confiance que porte le patient à son médecin ».

De plus en plus apparaissent des restrictions à cette liberté de prescription.

Elles sont dues au fait que la sécurisation des actes de soins doit être constante (par exemple incompatibilités médicamenteuses), que de nouvelles thérapeutiques non sans risque et disposant d'indication très particulières (comme les anticancéreux par exemple) se développent (**article R.4127-40 du CSP**).

S'ajoutent également des considérations économiques à la liberté de prescrire.

Le code de la sécurité sociale les publie dans son **article L.162-2-1** ainsi libellé : « Les médecins sont tenus, dans toutes leurs prescriptions, d'observer, dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur, la plus stricte économie compatible avec l'efficacité du traitement ».

C'est pourquoi, dans le cadre de la minimisation des coûts des produits de santé, les médecins doivent prescrire des spécialités génériques.

Un médicament générique « est conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (appelé médicament d'origine ou princeps) dont le brevet est désormais tombé dans le domaine public. Il doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que le princeps et démontrer qu'il a la même efficacité thérapeutique (même biodisponibilité). » <sup>(30)</sup>

Son coût est inférieur au princeps (le brevet étant publique, il y a concurrence de commercialisation par les laboratoires).

**L'article L.5125-23 du CSP** autorise également les pharmaciens à substituer la spécialité prescrite par le médecin par une appartenant au même groupe générique.

Le répertoire des groupes génériques fait l'objet d'une publication au Journal Officiel par l'ANSM.

Cependant, l'arrêté du 12 novembre 2019 précise, en application de ce même article, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution de la spécialité prescrite par une spécialité du même groupe générique.

Le prescripteur doit apposer sur l'ordonnance la mention manuscrite « non substituable » au regard de la dénomination de la spécialité prescrite associée à une des justifications autorisées. Trois situations autorisent la non substitution par un générique :

- Lorsque la spécialité est à marge thérapeutique étroite (MTE) (intervalle de dose efficace restreint) et que le patient est stabilisé pour une dose donnée. Une liste de médicaments concernés a été établie. Dans ce cas, le prescripteur pourra indiquer « non substituable MTE ».
- Lorsque, pour un enfant de moins de 6 ans, aucun générique ne dispose de forme galénique adapté et que seul le médicament princeps possède une forme adaptée à la pédiatrie. Dans ce cas, le prescripteur pourra indiquer « non substituable EFG ».
- Lorsque le patient présente une contre-indication formelle et démontrée par des examens médicaux, à un excipient à effet notoire présent dans tous les génériques disponibles sur le marché mais absent du médicament princeps. Une liste des princeps concerné est disponible et régulièrement mise à jour. Dans ce cas, le prescripteur pourra indiquer « non substituable CIF ».

Le patient peut, lui aussi, refuser cette substitution, il ne pourra alors pas bénéficier de tiers payant (sauf cas particuliers décrits précédemment). Il avancera les frais et sera remboursé par la suite, sur la base du prix du générique le plus cher du groupe.

Par ailleurs, l'HAS propose des protocoles de soins détaillés pour aider les professionnels de santé dans leur pratique.

Ces recommandations permettent aux prescripteurs un exercice de qualité et conforme aux données médicales et éthiques les plus récentes. En revanche, ces protocoles ne dispensent pas de l'engagement de la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient.

Cette protocolisation est utile aux prescripteurs qui sont guidés dans leur exercice mais elle n'est pas suffisante.

En effet, le patient peut parfois refuser le traitement proposé ou bien avoir un état de santé qui ne permet pas l'inclusion dans un protocole, auquel cas le médecin pourra être obligé de s'éloigner des recommandations pour des raisons qu'il jugera indispensables.

Il existe des conditions de prescription et de délivrance spécifiques à certaines catégories de médicaments, en raison des contraintes et risques liés à leur utilisation (nécessitant une surveillance particulière comme des examens biologiques ou un suivi hospitalier), de leur degré d'innovation ou pour d'autres motifs de santé publique (parfois, coût élevé par rapport au bénéfice attendu).

Ils sont répartis en plusieurs groupes (**article R.5121-77 du CSP**) :

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- À prescription hospitalière.
- À prescription initiale hospitalière.
- À prescription réservée à certains médecins spécialistes.
- Nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
- Relevant de la réglementation des produits d'exception.

Un même médicament peut appartenir à plusieurs catégories (exemple : médicament d'exception à prescription réservée à un spécialiste).

L'AMM permet d'établir le classement de ces médicaments et mentionne les conditions de prescription : les professionnels de santé autorisés (spécialiste ou non), les indications recommandées, les examens demandés...

Par conséquent, certains produits ne peuvent plus être prescrits par tout médecin, même si l'état du patient le justifie.

Dans tous les cas, le médecin devra procurer au patient les soins que suscite son état de santé et il pourra être amené à justifier ses choix. S'il n'a pas une obligation de résultat, il a néanmoins une obligation de moyens.

Si les techniques et les thérapeutiques récentes sont de plus en plus performantes, elles sont aussi non sans risques, parfois majeurs, pour le patient.

Le DPC aide le médecin à actualiser ses connaissances et à connaître les avantages et les conséquences de ces nouveautés afin d'en tenir compte dans sa pratique, pour ne pas faire courir au patient de risques disproportionnés.

Ainsi, en l'absence de médicaments appropriés à la situation du patient disposant d'une AMM ou d'une ATU, des prescriptions hors AMM peuvent être effectuées, mais argumentées et justifiées dans le dossier médical du patient.

## 4- Responsabilités et pénalités en cas de prescription hors AMM.<sup>(12)</sup>

### 4-1 Responsabilité du prescripteur.

Comme vu précédemment, l'**article R.4127-8 du CSP** affirme que le médecin est libre de prescrire ce qui lui semble le plus approprié pour son patient, dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science.

Il doit tenir compte des avantages et inconvénients des différentes thérapeutiques ainsi que leurs conséquences, en s'interdisant de proposer un remède illusoire ou insuffisamment prouvé, et de faire courir au patient un risque injustifié (**articles 4127-39 et 4127-40 du CSP**). Le non-respect de l'AMM par le prescripteur ne s'apparente pas à un manquement professionnel.

Cependant, l'AMM représente, à un moment donné des connaissances, un élément clé de ces données acquises de la science auxquelles doit se référer le prescripteur pour exercer son art, que ce soit dans le cadre de l'AMM ou non.

En cas de faute, la responsabilité du prescripteur peut être mise en cause quel que soit son acte (**article L.1142-1 du CSP**).

C'est pourquoi, il est important de pouvoir définir ce que sont les données acquises de la science. L'adéquation des soins à ces données lors de l'acte mis en cause est un élément qui permettra d'estimer la part de responsabilité civile et pénale du médecin.

Cependant, la médecine et la pharmacie étant deux sciences en constante évolution, il se peut que l'AMM n'ait pas été actualisé à temps avec les nouvelles données disponibles.

La jurisprudence se réfère essentiellement aux experts pour déterminer ces données acquises de la science lors de la mise en examen d'un prescripteur.

Il est donc intéressant de savoir quels référentiels sont utilisés lors d'un jugement.

Mais, à l'heure actuelle, il n'existe aucun répertoire de références officielles.

On peut mentionner comme exemple les recommandations des institutions scientifiques nationale (HAS, ANSM...), ou internationale (organisation mondiale de la santé (OMS)...), la

littérature scientifique, les sociétés savantes...mais il reste difficile d'évaluer leur pertinence et leur impact juridique.

Le respect des normes et recommandations est donc assez subjectif et il est souvent conclu une présomption de conformité aux données acquises de la science.

En revanche, si ces normes ne sont volontairement et clairement pas respectées, le prescripteur commet une faute que seul le juge sera en capacité d'évaluer.

Le devoir d'information du patient concernant le traitement prescrit est un droit pour ces derniers (**article L.1111-2 du CSP**), le non-respect de ce principe peut être considéré comme une erreur de la part du prescripteur mettant ainsi en jeu sa responsabilité.

#### 4-2 Responsabilité du pharmacien

On peut également se questionner quant à la place du pharmacien en termes de responsabilité lors de la délivrance d'une prescription hors AMM.

En effet, il est tenu de contrôler la prescription qu'il a à dispenser (analyse pharmaceutique et conseils au patient) et engage sa responsabilité dans cette dispensation (**article R.4235-48 du CSP**).

En réalité, le pharmacien d'officine n'a pas connaissance de l'indication précise de la prescription la plupart du temps : l'échange avec le patient présent en face de lui pourrait éventuellement le guider.

Seules certaines discordances en termes de posologie, de durée de traitement ou de population cible pourront l'alerter.

Si tel est le cas, le pharmacien devra s'assurer auprès du prescripteur qu'il n'y a pas d'erreur et qu'il maintient sa prescription (mention « après accord avec le prescripteur » à noter sur l'ordonnance), le pharmacien restant *in fine* responsable de la dispensation.

L'accès par les pharmaciens de ville au dossier médical partagé du patient et le développement de la pharmacie clinique à l'hôpital pourraient intensifier le rôle du dispensateur (**articles L.1111-14 et suivants du CSP**, décret n° 2016-914 du 4 Juillet 2016 relatif au dossier médical partagé, **article R.1111-26 et suivants**).

#### 4-3 Pénalités financières.

Une prescription sous ATU est prise en charge à 100 % par la sécurité sociale.<sup>(31)</sup>

Une prescription sous RTU peut éventuellement être remboursée par l'assurance maladie si une décision de prise en charge a été publiée et validée par arrêté ministériel.

Cette prise en charge peut être identique à celle d'autres indications déjà prises en charge (si cette spécialité est inscrite sur la liste des spécialités remboursables).

Si la spécialité disposant de l'AMM n'est pas inscrite sur la liste des médicaments remboursables, sa prise en charge est alors inclus dans le forfait GHS du patient.

La spécialité prescrite devra être inscrite dans le protocole de soin du patient, la mention « prescription sous recommandation temporaire d'utilisation » devra être notée sur l'ordonnance et cette prise en charge sera limitée à 3 ans (**article L162-17-2-1 du CSS**).

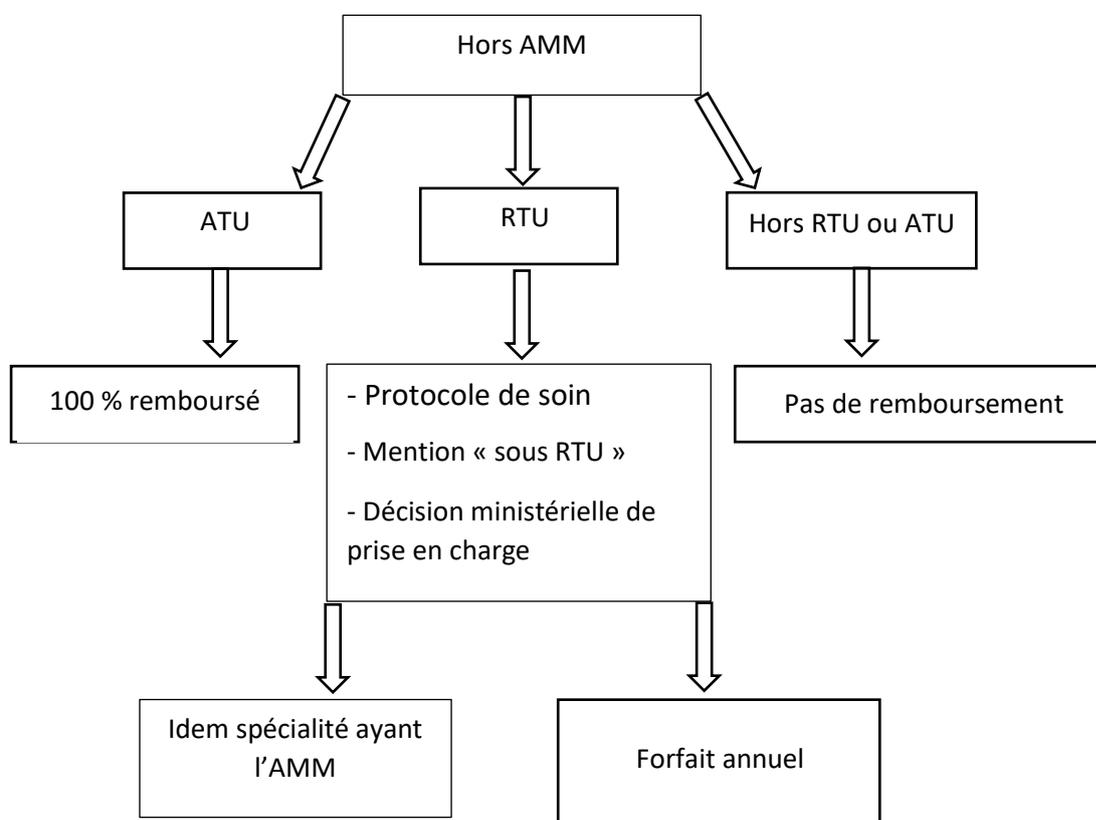
Si la prescription ne dispose ni d'AMM ni d'ATU ni de RTU, il n'y a aucune prise en charge possible par l'assurance maladie. Selon l'**article L5121-12-1 du CSP** : toute prescription hors AMM, afin d'être délivrée, doit comporter en toutes lettres la mention « prescription hors autorisation de mise sur le marché » lorsque le prescripteur y a recours.

Cela signifie donc que le traitement ne sera pas remboursé par la sécurité sociale, mais cette mention a une dimension également éthique : elle a pour objectif d'imposer une discussion avec le patient, visant à lui expliquer les motivations de cette prescription et les bénéfices et risques qu'il peut en attendre, et ainsi recueillir le consentement du patient.

« Lorsqu'une anomalie est constatée par la caisse ou le service médical, ceux-ci apprécient les responsabilités respectives de l'assuré ou du professionnel de santé dans l'inobservation des règles prévues au présent article. En fonction de cette appréciation et des irrégularités relevées, il est fait application des procédures prévues au présent code. » (**Article L314-1 du CSS**).

Par ailleurs, l'**article L162-1-14 du CSS** considère que tout bénéficiaire d'un régime obligatoire de l'Assurance Maladie et tout « professionnel et établissement de santé, ou toute autre personne physique ou morale autorisée à dispenser des soins [...] ou à délivrer des produits

ou dispositifs médicaux aux bénéficiaires » encourt des pénalités financières. Leur montant est fixé en fonction de la gravité des faits reprochés.



***Figure 2 : Modalité de prise en charge par la sécurité sociale des prescriptions hors AMM.***

## **5- Pistes d'amélioration pour un meilleur encadrement des prescriptions hors AMM.<sup>(12) (32)</sup>**

Une des premières pistes d'amélioration de la multiplication des prescriptions hors AMM serait d'inciter les industriels à faire évoluer leur AMM dès lors que de nouvelles pratiques apparaissent.

Ils sont également les premiers à pouvoir alerter les pouvoirs publics d'une hausse du nombre de prescription (augmentation des volumes des ventes). Ces changements sont souvent dus à de nouvelles pratiques de prescription (justifiée ou non). C'est pourquoi, une analyse plus approfondie de ces pratiques doit être envisagée.

Les industriels sont tenus de promouvoir le bon usage des médicaments qu'ils commercialisent (conformément aux directives de l'AMM) et ne doivent, en aucun cas, favoriser les utilisations non conformes.

Il faudrait ensuite harmoniser au mieux les indications de l'AMM de molécules identiques. Certaines spécialités de même principe actif, même dosage, même voie d'administration possèdent deux indications différentes, ce qui est source de confusion.

Deuxième piste d'amélioration : fournir aux prescripteurs et aux dispensateurs des mises à jour à type de synthèses actualisées d'informations scientifiques sur les médicaments, en complément de l'information statique que représente le libellé de l'AMM et que les instances de la Pharmacovigilance, les Sociétés savantes et les Comités hospitaliers du médicament soient particulièrement sollicitées, afin de permettre aux médecins de justifier leur prescription, d'informer le patient et le dispensateur de leur choix. Une liste de spécialités pouvant être prescrites hors AMM avec les indications, la posologie, les risques pourrait être publiée.

Les prescripteurs devront être régulièrement informés des données fournies par les laboratoires puis de leur analyse (hausse de prescription associée parfois à une hausse des effets indésirables) afin de les mettre en garde contre certaines dérives et éviter au maximum les scandales sanitaires (comme avec le Médiator<sup>®</sup> par exemple).

Les mentions obligatoires « prescription hors AMM » ou « sous RTU » ou « sous ATU » devraient être systématiquement apposées sur l'ordonnance afin d'assurer un suivi des pratiques. Des sanctions pourraient être envisagées en cas de non-respect.

Par ailleurs, le non remboursement inhérent à ces mentions (principal frein à cette obligation) devrait être réévalué. Une analyse de chaque justification de prescription hors AMM pourrait servir de base à l'attribution d'un remboursement ou pas.

Enfin, et ce principe s'applique aussi bien aux prescriptions hors AMM qu'à celles conformes à l'AMM, la déclaration des effets indésirables reste indispensable à l'amélioration des pratiques.

## **Chapitre 2 :**

### **La N-acétylcystéine (NAC).**

**(Voir annexe I : RCP de l'acétylcystéine)**

# 1- Caractéristiques chimiques, pharmacologiques et pharmacocinétiques de la NAC.

## 1-1 Structure chimique :

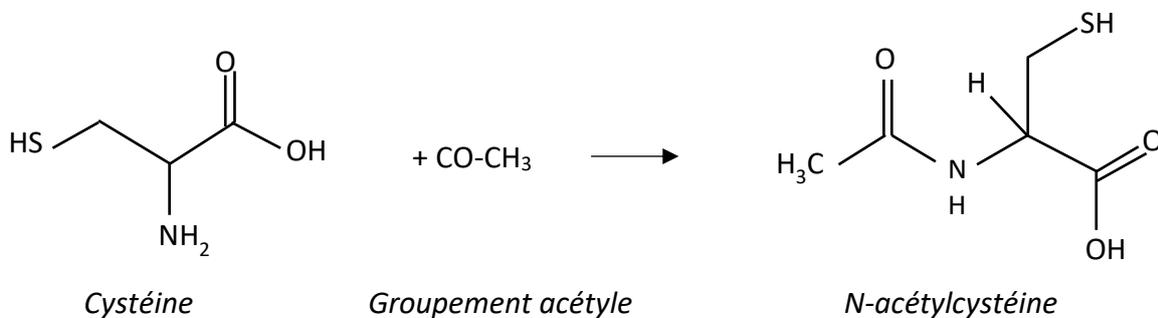
La N-acétylcystéine ou NAC ou acétylcystéine est un dérivé d'un acide aminé non essentiel, la cystéine.

Il peut être synthétisé par l'organisme et ne dépend pas d'un apport exogène exclusif.

Un groupement acétyle (CO-CH<sub>3</sub>) est greffé à l'atome d'azote (N) de la cystéine (de formule brut C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>S) pour former la NAC.

Cette dernière possède des propriétés antioxydantes liées à :

- La présence d'un -SH (groupement thiol) qui peut s'oxyder et réduire la quantité de radicaux libres.
- Sa capacité à régénérer le glutathion, un puissant antioxydant endogène. Le glutathion est un tripeptide formé de cystéine, d'acide glutamique et de glycine.



## 1-2 Propriétés pharmacologiques : <sup>(33)</sup>

La NAC est :

- Un mucolytique : elle diminue la viscosité du mucus en cassant les ponts disulfures des glycoprotéines qui le compose.
- Inhibitrice de la collagénase, une enzyme protéolytique sécrétée lors de lésion de l'épithélium qui détruit le collagène (notamment cornéen).
- Précurseur du glutathion, un antioxydant puissant.

### 1-3 Propriétés pharmacocinétiques : <sup>(33)</sup>

- Absorption : la biodisponibilité orale de la NAC est de 4 à 10 % de la dose administrée, l'effet de premier passage hépatique étant très important.
- Distribution : le pic de concentration plasmatique de la NAC est atteint une heure après administration orale pour une dose de 200 à 600 milligrammes.
- Métabolisation : elle est ensuite métabolisée en plusieurs dérivés oxydés.
- Elimination : sa demi-vie d'élimination est de deux heures. La clairance rénale de la NAC est d'environ 30 % de la clairance totale.

### 1-4 Effets indésirables les plus fréquents.

Les effets indésirables rapportés sont peu invalidants et ne nécessitent généralement pas d'arrêt du traitement. De plus, ils surviennent le plus souvent en début de traitement.

Parmi eux <sup>(34)</sup> :

- Peu fréquemment (soit entre 1/100 et 1/1 000) : troubles digestifs (nausée, vomissement, diarrhée, stomatite, douleur abdominale), hypersensibilité, céphalées, acouphènes, tachycardie, urticaire, prurit, angioedème, éruption au point d'injection pour la forme perfusion, fièvre, diminution de la pression artérielle.
- De fréquence rare (soit entre 1/1 000 et 1/10 000) : bronchospasmes ou dyspnée notamment chez les personnes ayant des difficultés à expectorer (enfant, personne âgée, asthmatique...), dyspepsie.
- De fréquence très rare (soit moins de 1 cas sur 10 000) : risque de choc anaphylactique ou hémorragique avec la forme injectable.

<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Très rare	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique/anaphylactoïde
<b>Affections du système nerveux</b>	
Peu fréquent	Céphalées
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent	Acouphènes
<b>Affections cardiaques</b>	
Peu fréquent	Tachycardie
<b>Affections vasculaires</b>	
Très rare	Hémorragie
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Rare	Bronchospasme, dyspnée
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Peu fréquent	Vomissement, diarrhée, stomatite, douleur abdominale, nausées
Rare	Dyspepsie
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Peu fréquent	Urticaire, éruption, angioœdème, prurit
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Peu fréquent	Fièvre
Fréquence indéterminée	Œdème du visage
<b>Investigations</b>	
Peu fréquent	Pression artérielle diminuée

***Figure 3 : effets indésirables de le NAC***

## **2- Utilisations approuvées en France. <sup>(35)</sup>**

- La principale indication de la NAC ayant une AMM en France est le « traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës : bronchite aiguë et épisode aigu des bronchopneumopathies chroniques » <sup>(36)</sup> . Elle existe sous plusieurs formes galéniques : granulés, poudre, comprimé effervescent, ou en instillation trachéale en cas d'encombrement des voies respiratoires chez les trachéotomisés.

- En pulvérisation nasale, elle est utilisée en association comme traitement local symptomatique et de courte durée des affections rhinopharyngées avec sécrétion excessive de la muqueuse de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans.
- Elle peut également être prescrite pour favoriser la cicatrisation d'ulcération cornéenne sous forme de collyre (la dernière forme collyre, l'Euronac<sup>®</sup>, n'est plus commercialisée depuis le 31 Janvier 2019).
- En perfusion, elle pourra être utilisée pour le traitement des intoxications aiguës par paracétamol lorsque la voie orale est impossible.

La posologie recommandée d'acétylcystéine par voie orale dans l'indication AMM est de :

- 400 milligrammes par jour, à répartir en 2 prises, chez l'enfant de 2 à 7 ans.
- 600 milligrammes par jour, à répartir en 3 prises, chez l'adulte.

<b>Présentations disponibles en France</b>			
		<b>Dosage</b>	<b>Forme galénique</b>
<b>Ville</b>	Acétylcystéine (Exomuc <sup>®</sup> )	200 milligrammes	Granulés pour sol buv. <sup>1</sup>
	Acétylcystéine (Mucomyst <sup>®</sup> )	200 milligrammes	Poudre pour sol buv.
	Acétylcystéine Arrow <sup>®</sup>	200 milligrammes	Comprimé effervescent
	Fluimucil <sup>®</sup>	2 %	Sol buv.
	Fluimucil expectorant <sup>®</sup>	600 milligrammes	Granulés pour sol buv.
	Mucodril <sup>®</sup>	600 milligrammes	Comprimé effervescent
	Mucomystendo <sup>®</sup>	1 gramme/5 millilitres	Solution pour instillation endotrachéale
	Acétylcystéine + autres (Rhinofluimucil <sup>®</sup> )	10 milligrammes/millilitre	Solution pour pulvérisation nasale
<b>Hôpital</b>	Hidonac <sup>®</sup>	5 grammes/25 millilitres	Solution pour perfusion

***Tableau I : spécialités à base d'acétylcystéine disponibles en France (ville ou hôpital)***

<sup>1</sup> Solution buvable

### **3- Utilisations hors AMM de l'acétylcystéine. <sup>(37)</sup>**

**(Voir annexe II : utilisation hors AMM de l'acétylcystéine).**

En dehors des indications décrites précédemment, l'acétylcystéine est également utilisée dans de nombreuses autres situations issues de quelques essais cliniques ou études scientifiques.

➤ **Action au niveau de la sphère respiratoire :**

- dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), certaines études montrent qu'un traitement au long cours (3 à 6 mois) tend à réduire le nombre et la durée des exacerbations aiguës <sup>(38)</sup>, elle augmenterait également l'endurance des malades lors des efforts physiques en améliorant l'oxygénation <sup>(39)</sup>.
- lors de fibrose pulmonaire idiopathique : une étude publiée des résultats significatifs du traitement par NAC selon le génotype du patient <sup>(40)</sup>.

➤ **Action au niveau de la sphère hépato-rénale :**

- Hépatite aigüe : plusieurs études démontrent une augmentation significative de la survie après hépatite aigüe (après transplantation hépatique ou non) quelle que soit la cause de celle-ci (alcool, virus, intoxication ...) avec un traitement par NAC <sup>(41)</sup>.
- Syndrome hépato rénal : une étude de 1999 incluant 12 patients traités par NAC pour une cirrhose associée à un syndrome hépato-rénal (insuffisance rénale fonctionnelle conséquence d'une insuffisance hépatique), a montré chez ces patients une amélioration significative de la clairance de la créatinine, du taux sérique de créatinine, de la diurèse et de la natriurèse. <sup>(42)</sup>
- Du fait de son action anti oxydante, elle présenterait un intérêt néphroprotecteur lors d'administration de produit de contraste iodé en imagerie médicale.

Elle contrerait la vasoconstriction rénale induite par ces derniers et limiterait ainsi l'insuffisance rénale ischémique consécutive à l'examen. <sup>(43)</sup>

➤ **Action comme antinéoplasique :**

- Cancer du sein : une étude publiée des résultats significatifs dans la réduction de la prolifération cellulaire du carcinome du cancer du sein <sup>(44)</sup>.
- Pour les personnes atteintes de polypes intestinaux, la prise quotidienne de 800 milligrammes de NAC les protégerait contre le cancer du côlon <sup>(45)</sup>
- De même, la prise de 1 200 milligrammes par jour protégerait les fumeurs des cancers liés au tabac. <sup>(46)</sup>

➤ **Action comme anti infectieux :**

- Lors d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les acides aminés, notamment soufrés comme la cystéine, sont dégradés, ce qui conduit à une diminution du taux de glutathion. Ce puissant antioxydant contribue au bon fonctionnement du système immunitaire et à la protection de l'organisme.  
Pour pallier ce déficit, il semblait intéressant de donner de la NAC (précurseur du glutathion) par voie orale aux séropositifs. Les premières études ont permis de noter une diminution du taux de virus sanguin mais la difficulté à trouver la posologie idéale ainsi que l'essor des trithérapies antirétrovirales ont fait de la NAC un traitement d'intérêt très limité. <sup>(47)</sup>
- Infection à *Helicobacter pylori* : plusieurs études publient des résultats non significatifs après une association de la NAC à un traitement antibiotique (comparé au traitement antibiotique seul ou antibiotique plus placebo) lors d'infection avérée à *Helicobacter pylori* <sup>(48)</sup> <sup>(49)</sup>. Une autre étude montre que la NAC pourrait être bénéfique pour réduire la prolifération bactérienne en cas d'infection légère ou asymptomatique. <sup>(50)</sup>

➤ **Action au niveau de la sphère reproductrice :**

- La NAC serait également efficace en association avec des antiestrogènes pour stimuler l'ovulation et donc les grossesses chez les femmes souffrant du syndrome des ovaires polykystiques, principale cause d'infertilité. <sup>(51)</sup>

➤ **Action au niveau de la sphère cérébrale :**

- Autisme : une étude note une amélioration significative de l'irritabilité chez des enfants autistes ayant reçu un traitement par NAC, comparé à un groupe d'enfants ayant reçu un placebo. <sup>(52)</sup>

- Alzheimer : une étude démontre une augmentation des performances cognitives chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, après un traitement par NAC. <sup>(53)</sup>

Une seconde étude dans laquelle la NAC est utilisée en association avec d'autres vitamines (B9, B12,  $\alpha$ -tocophérol, S-adénosyl-méthionine et acetyl-L-carnitine) réalisée chez des patients atteints de la maladie à un stade modéré à avancé, montre une augmentation cliniquement significative du délai d'apparition de démence chez les patients recevant ce complexe vitaminique par rapport à ceux recevant un placebo. <sup>(54)</sup>

- Parkinson : une étude menée chez l'animal a utilisé la NAC comme antioxydant protecteur de l'intégrité des membranes neuronales. La NAC a significativement ralenti la dégénérescence neuronale dopaminergique. <sup>(55)</sup>

- TOC (trouble obsessionnel compulsif) : une étude révèle des résultats encourageants d'un traitement par NAC pour réduire la gravité des symptômes, en l'attente de recherche supplémentaire <sup>(56)</sup>.

Une seconde étude montre une réduction de l'anxiété mais pas des symptômes obsessionnels compulsifs chez des patients résistants aux traitements. <sup>(57)</sup>

- Trichotillomanie (arrachage compulsif des poils et/ou cheveux) : une étude montre, après 9 mois de traitement par NAC, une diminution des symptômes comparé à un traitement par placebo. <sup>(58)</sup>

- Schizophrénie : une étude démontre une efficacité de la NAC (en association avec un antipsychotique) dans la diminution des symptômes négatifs et généraux chez des patients schizophrènes <sup>(59)</sup>.

Une autre étude met en évidence une amélioration significative des symptômes schizophréniques après un traitement par NAC <sup>(60)</sup>.

Une troisième étude conclue une efficacité de la NAC pour soulager les symptômes négatifs en complément d'un traitement par rispéridone <sup>(61)</sup>.

Et enfin, résultats positifs également en cas de schizophrénie résistante à la clozapine. <sup>(62)</sup>

- Trouble bipolaire / dépression : une étude révèle une amélioration significative des symptômes dépressifs après un traitement par NAC <sup>(63)</sup>.

Une seconde étude publie des résultats non concluants de l'efficacité de la NAC dans le traitement des symptômes dépressifs associés à un trouble bipolaire <sup>(64)</sup>.

Une dernière étude présente, elle aussi, des résultats non significatifs de l'efficacité de la NAC dans le traitement des symptômes dépressifs (associé ou non à un trouble bipolaire).<sup>(60)</sup>

Enfin, la NAC est prescrite en psychiatrie pour aider au sevrage des drogues (tabac, alcool, cannabis, cocaïne...). Nous nous intéresserons uniquement aux drogues illicites pour notre étude.

## **Chapitre 3 :**

**Utilisation hors AMM de l'acétylcystéine dans le  
sevrage des drogues illicites.**

## 1- Prise en charge du sevrage en drogue illicite

### 1-1 Qu'est-ce qu'une drogue illicite ?

D'après l'observatoire français des drogues et des toxicomanies une drogue est un « produit psychoactif naturel ou synthétique, utilisé par une personne en vue de modifier son état de conscience ou d'améliorer ses performances, ayant un potentiel d'usage nocif, d'abus ou de dépendance et dont l'usage peut être légal ou non ».<sup>(65)</sup>

Une drogue illicite est interdite par la loi (détention, consommation, vente). (Loi n°70-1320 du 31 Décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie, et à la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses).

Exemple de drogues illicites : cannabis, cocaïne, héroïne, ecstasy...

### 1-2 Stratégie thérapeutique<sup>(66)</sup> :

Le traitement d'une addiction repose sur deux objectifs :

- L'arrêt de la consommation (sevrage).
- Le maintien de l'abstinence dans le temps (prévention des rechutes).

La prise en charge du patient est pluridisciplinaire (médicamenteuse, sociale et psychologique).

Le traitement de l'addiction peut être :

- Symptomatique : anxiolytique, antalgique. Les neuroleptiques de seconde génération et le topiramate pourraient diminuer le craving (besoin irrépressible de consommer) à la cocaïne.
- Substitutif : en cas de dépendance aux opiacés.

- Psychologique : thérapie cognitivo-comportementale (prise de conscience de la conduite addictive afin de trouver des stratégies d'évitement), entretien motivationnel (permet d'accentuer la motivation du patient), psychanalyse, thérapie familiale.
- Socio-éducative : changement de mode de vie, réinsertion sociale...

## **2- Données scientifiques :**

### **2-1 Recommandations officielles et des sociétés savantes sur l'indication et les posologies :**

L'utilisation hors AMM de l'acétylcystéine dans le sevrage des drogues illicites est peu référencée dans les publications de sociétés savantes.

Seule l'HAS fait apparaître cette pratique dans ses recommandations de bonnes pratiques (Février 2010) de prise en charge des consommateurs de cocaïne pour la gestion du syndrome de sevrage. <sup>(67)</sup> **(voir annexe III : recommandation de l'HAS pour le sevrage en cocaïne).**

En effet, elle peut être employée pour aider au sevrage thérapeutique, en ambulatoire ou en établissement de soin, chez des patients dépendants à la cocaïne (quel que soit la forme).

Une légère diminution du syndrome de sevrage et du craving est observée.

La posologie recommandée est de :

- 1 200 milligrammes par jour (en 3 prises) pendant 21 jours.
- Elle peut être portée à 2 400 milligrammes par jour voire 3 600 milligrammes par jour.

Il est essentiel d'évaluer cliniquement l'évolution des symptômes de sevrage et du craving.

Les effets indésirables les plus signalés sont :

- Des troubles digestifs (nausée, diarrhée, douleurs épigastriques).
- Un prurit.
- Des céphalées.

## 2-2 Données de la littérature :

### 2-2-1 Mécanisme d'action de la NAC (en lien avec celui du processus addictif) :

#### 2-2-1-1 Circuit impliqué dans le mécanisme de l'addiction : <sup>(68)</sup> <sup>(69)</sup>

L'instauration de l'addiction est progressive, on ne devient pas dépendant au premier contact avec une substance mais, la quantité consommée et la fréquence peuvent devenir de plus en plus importantes au fil du temps (pour une même sensation ressentie).

Ces consommations multiples et intenses entraînent des modifications au niveau cérébral.

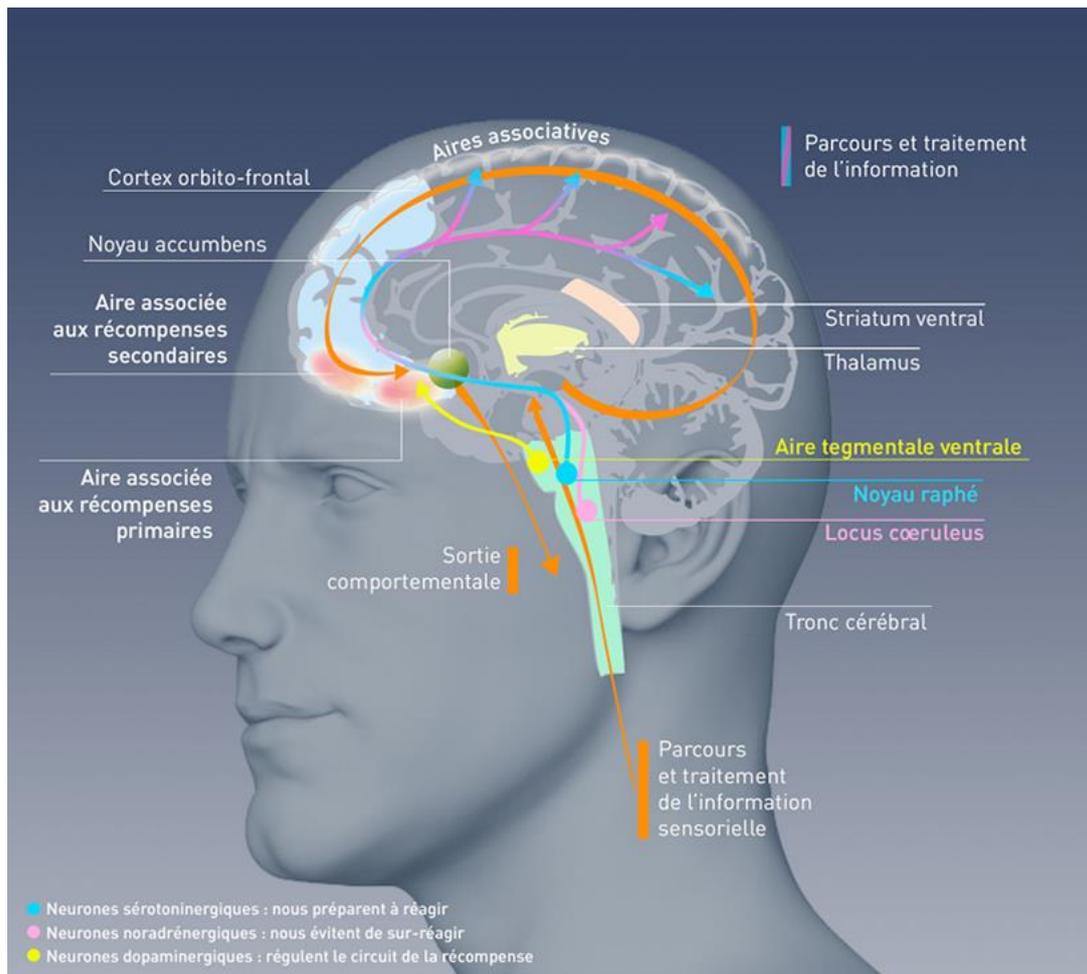
Le système cérébral principalement touché est celui de la récompense. **(Voir figure 4)**

En effet, il est en partie responsable de la survie des espèces en envoyant des messages de plaisir lors des activités vitales comme manger, boire ou se reproduire. La consommation de drogue démultiplie cette sensation de plaisir et le cerveau n'arrive plus à réguler ce circuit de la récompense.

L'aire tegmentale ventrale est constamment alertée de notre niveau de satisfaction.

Elle renferme des neurones dopaminergiques qui, stimulés par une substance ou une activité vitale entraînent une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens et le cortex préfrontal.

- Le noyau accumbens envoie ensuite l'information dans des zones responsables de l'évaluation de la valeur émotionnelle (amygdale) et dans la zone de mémorisation de l'expérience (hippocampe) et de la recherche de plaisir (insula).
- Le cortex préfrontal est impliqué dans l'appréciation de la motivation, dans la prise de décision et dans la planification d'un comportement adapté à la situation. Il est profondément dérégulé en cas d'addiction.



**Figure 4 : circuit de la récompense**

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions> © Inserm, F. Koulikoff, Fotolia.

Autre élément clé dans la transmission du message de récompense : les synapses.

Ce sont les zones de jonction entre deux neurones par lesquelles transitent les neurotransmetteurs (dopamine, acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), glutamate, noradrénaline, sérotonine...).

Ce signal peut être renforcé par l'augmentation de la libération du neurotransmetteur ou du nombre de récepteur postsynaptique (ceux sur lesquels il se fixe pour exercer son action). Mais il peut aussi être diminué via une augmentation du nombre de récepteurs présynaptiques (eux sont chargés de la recapture du neurotransmetteur et donc de diminuer sa quantité disponible). Ces remaniements s'appellent la plasticité synaptique.

La morphine, l'héroïne et le cannabis sont capables d'augmenter la quantité de dopamine libérée en inhibant les neurones inhibiteurs des dopaminergiques.

La cocaïne et les amphétamines sont également capables d'augmenter la quantité de dopamine en freinant sa dégradation ou en empêchant sa recapture au niveau des récepteurs présynaptiques.

Ces modifications cérébrales perdurent dans le temps et sont à l'origine de rechute fréquente.

#### *2-2-1-2 Cible d'action de la NAC :*

- Rôle dans le mécanisme cystine-glutamate-dopamine : (70)

La NAC est le dérivé N-acétylé de l'acide aminé L-cystéine.

L'oxydation de cette L-cystéine dans le milieu pro oxydant du cerveau produit de la cystine (deux par molécule de cystéine).

Cette cystine permet d'activer l'échangeur cystine-glutamate (xc-) (situé principalement sur les cellules gliales). Ce transporteur permet l'entrée de la cystine dans la cellule et la sortie du glutamate. **(Voir figure 5)**

La cystine pourra également, dans la cellule, être réduite en cystéine qui est le précurseur d'un puissant antioxydant : le glutathion.

La restauration du taux extracellulaire de glutamate augmente sa concentration dans la fente synaptique (le glutamate ne possède pas de système de dégradation intra synaptique). Il peut alors se fixer sur ses récepteurs métabotropiques du groupe I (mGluR1 et mGluR5) et III (mGluR4,6,7,8) induisant ainsi une réponse excitatrice rapide.

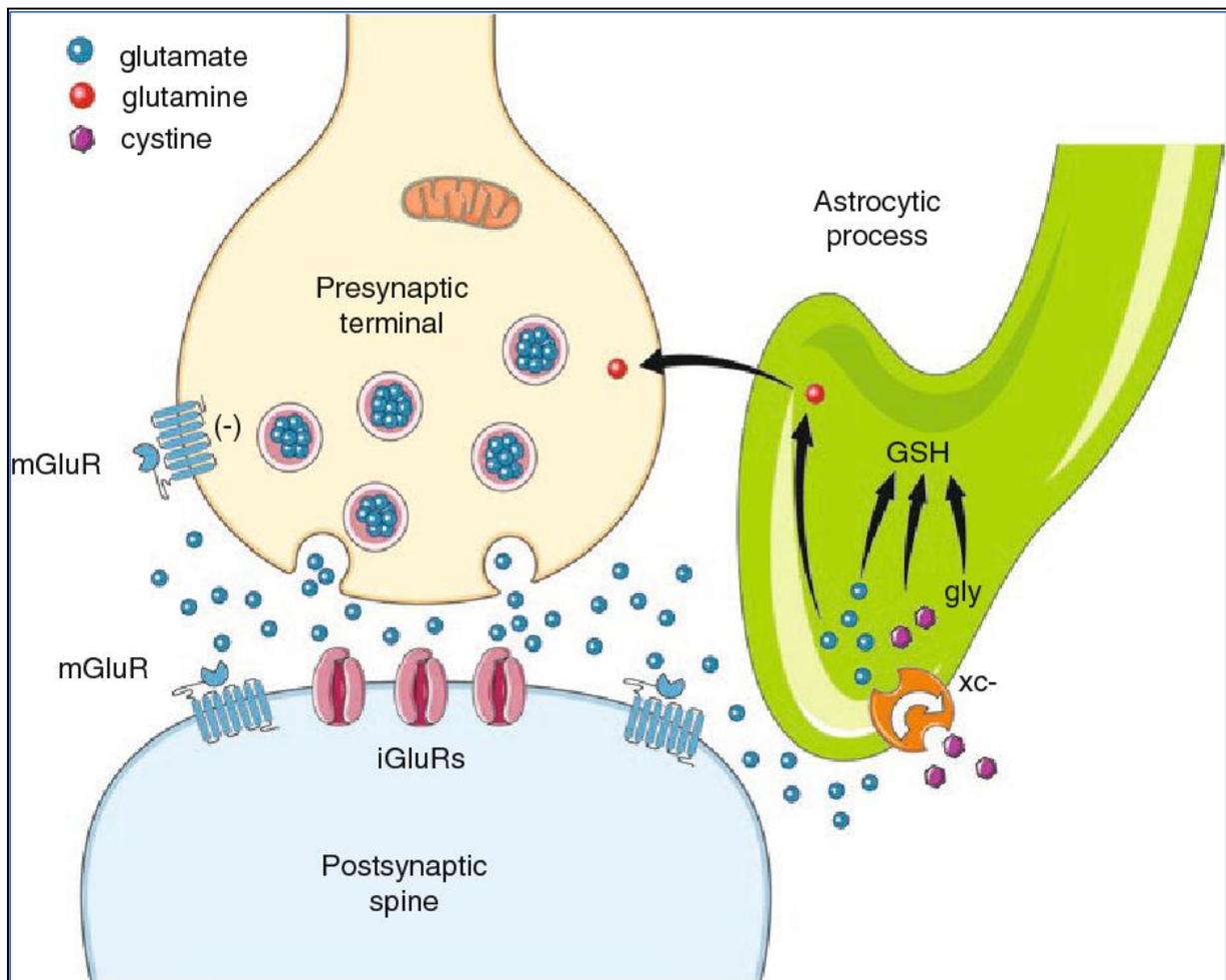
Les récepteurs du groupe II (mGluR2 et 3) se trouvent sur la membrane neuronale présynaptique et régulent ainsi l'excitation glutamatergique via recapture du neurotransmetteur.

Une autre famille de récepteur joue un rôle important dans cette transmission excitatrice : les récepteurs ionotropiques du glutamate ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate (AMPA), kaïnate et N-méthyl-D-aspartate (NMDA)). Ces derniers sont postsynaptiques.

Le récepteur NMDA est activé par le glutamate (et la glycine) mais est aussi régulé par le taux d'agent oxydant.

Un niveau d'oxydation élevé diminue l'activité de ce récepteur NMDA, or la NAC via le glutathion, peut diminuer la concentration en agent oxydant.

La NAC régule donc la neurotransmission glutamatergique soit directement via le transporteur cystine-glutamate soit indirectement via la synthèse de glutathion (ce qui active les récepteurs NMDA).



[https://www.semanticscholar.org/paper/The-Therapeutic-Use-of-N-Acetylcysteine-\(NAC\)-in-Frye-Berk/3a00615460c0b413fcadb5620243fed775ec48a3](https://www.semanticscholar.org/paper/The-Therapeutic-Use-of-N-Acetylcysteine-(NAC)-in-Frye-Berk/3a00615460c0b413fcadb5620243fed775ec48a3) <sup>(71)</sup>

**Figure 5 : la synapse glutamatergique**

**Quel lien peut-on faire entre l'augmentation de la transmission glutamatergique induite par la NAC et l'augmentation de la transmission dopaminergique induite par l'usage de drogue ?**

Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur ubiquitaire dans le système nerveux central. Plusieurs hypothèses permettent d'établir une relation avec la dopamine.

Premièrement, le système glutamatergique pourrait diminuer la libération de dopamine mésolimbique via la stimulation des neurones GABAergiques (inhibiteurs de l'activité des neurones dopaminergiques).

Deuxièmement, les neurones cholinergiques du noyau accumbens (donc toujours dans le circuit cérébral de la récompense), sont connus pour réguler cette libération de dopamine.

En effet, dans la maladie d'Alzheimer (qui conduit à une dégénérescence des neurones dopaminergiques et GABAergiques et donc à une diminution de la concentration en dopamine) la stratégie thérapeutique actuelle est d'augmenter sa concentration soit avec des agonistes de l'acétylcholine soit avec des antagonistes des récepteurs NMDA du glutamate. Une réduction de l'activation du récepteur NMDA conduirait donc à une libération accrue de dopamine. (A l'inverse, une activation des récepteurs NMDA du glutamate comme celle induite par la NAC diminuerai la transmission de dopamine).

Alors que la majorité des neurones ne libèrent qu'un unique neurotransmetteur, l'équipe franco canadienne de Salah El Mestikawy <sup>(72)</sup> a mis en évidence en 2002 l'utilisation du glutamate par les neurones cholinergiques.

Ces neurones bi-transmetteurs sont à la fois capables d'activer (via l'acétylcholine) et d'inhiber (via le glutamate) la sécrétion de dopamine.

En résumé, la NAC en favorisant l'utilisation du glutamate (via la sortie de glutamate par le transporteur cystine-glutamate et via l'activation des récepteurs NMDA en réduisant le niveau d'oxydation via la synthèse de glutathion) permettrait ainsi, d'après ces quelques hypothèses disponibles dans la littérature, de contrer la surexcitation dopaminergique induite par la consommation de drogues.

Attention cependant, si l'excitation glutamatergique des neurones n'est pas contrôlée, il peut s'en suivre la mort du neurone : c'est l'excito-toxicité.

Le neurone s'autodétruit par incapacité à retrouver son homéostasie excitation/inhibition et devient de plus en plus excitable à chaque excitation.

- Rôle dans l'homéostasie oxydative :<sup>(73)</sup>

Les membranes axonales sont composées d'acides gras polyinsaturés sensibles aux dommages induits par les radicaux libres.

Leur intégrité est essentielle à la bonne transmission des messages nerveux.

Un excès de stress oxydatif peut endommager les membranes et entraîner la mort des cellules neuronales.

Le cerveau possède une activité métabolique élevée ce qui est source d'espèces oxydatives. En effet, le nombre de mitochondries cérébrales est important et leur consommation d'oxygène pour produire de l'énergie génère beaucoup de radicaux oxygénés.

Des dommages oxydatifs sur les membranes neuronales ont d'ailleurs été observés dans des échantillons *post-mortem* de patients souffrant de pathologies psychiatriques.

La principale molécule anti-oxydante endogène dans le cerveau est le glutathion.

L'étape limitante de la biosynthèse du glutathion est due à la disponibilité intracellulaire de la cystéine.

La NAC étant le précurseur du glutathion (via la cystéine), elle participe au maintien de l'équilibre oxydatif dans le milieu cérébral, indispensable à la conservation de l'intégrité des membranes des cellules neuronales.

Le couple cystéine-cystine participe également au maintien de cet équilibre indépendamment du glutathion.

- Rôle dans le processus inflammatoire :<sup>(73)</sup>

Le taux de médiateurs inflammatoires (cytokines...) dans le système nerveux central et périphérique est corrélé à certains troubles psychiatriques ; leur taux augmente en cas de dépression par exemple.

La NAC permet de diminuer le taux de molécules pro inflammatoires comme l'interleukine 6 (IL-6) ou 1b (IL-1b), ou le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ).

La NAC est également capable d'inhiber l'activation des microglies (ce sont les macrophages du cerveau).

Ils sont activés par les cytokines pro inflammatoires et, à leur tour, produisent des médiateurs inflammatoires induisant ainsi un stress oxydatif et favorisant la neurotoxicité.

2-2-2 Etude des effets de la NAC sur diverses consommations de drogues illicites, chez l'animal et chez l'homme :

**(Voir annexe IV : résumé des études chez l'homme de la NAC dans le sevrage de drogues illicites.)**

*2-2-2-1 Effet de la NAC sur la consommation de cocaïne :*

Une étude <sup>(74)</sup> chez l'animal montre que l'administration aigue de cocaïne augmente, de manière dose dépendante, la concentration en dopamine extracellulaire.

Avec un prétraitement par NAC cette augmentation de dopamine, induite par la cocaïne, a été atténuée de manière significative.

En revanche, malgré cette diminution du taux de dopamine, aucun changement sur l'effet stimulant sur le comportement n'a été observé.

Une seconde étude chez l'animal <sup>(75)</sup> avait pour but d'étudier les effets de la NAC sur les rechutes de consommation.

Une administration de NAC directement au niveau du noyau accumbens limite les rechutes de consommation de cocaïne. Cet effet peut être potentialisé en inhibant simultanément le récepteur métabotrope du glutamate mGluR5.

Donc, la NAC chez l'animal pourrait atténuer les modifications neurochimiques induites par la cocaïne (augmentation du taux de dopamine) et empêcher les rechutes de consommation.

Ces conclusions doivent être confirmées par des études chez l'homme.

Parmi elles,

- 3 études ont montré une diminution significative de la consommation de la cocaïne avec un traitement par NAC <sup>(76) (77) (78)</sup>
- 2 études ont mis en évidence une diminution de la réactivité aux signaux liés à la consommation de cocaïne et de l'intérêt porté au produit après un traitement par

NAC.<sup>(78)</sup> Dans l'une d'entre elles les participants n'étaient pas volontaires pour la recherche d'un traitement.<sup>(79)</sup>

- 3 études publient des résultats significatifs de l'efficacité de la NAC pour prévenir les rechutes de consommation.<sup>(80) (78)</sup> L'une d'entre elle a été réalisée alors que les participants étaient déjà abstinents.<sup>(81)</sup>
- Enfin, 3 études révèlent une diminution de l'état de manque avec un traitement par NAC.<sup>(82) (81) (77)</sup>

Dans l'ensemble, le nombre de participants à ces études était faible (de 15 à 111 participants) ce qui n'est pas très représentatif de la population générale.

Les posologies de NAC administrées étaient, en revanche, similaires entre les études (de 1 200 à 3 600 milligrammes par jour, avec une moyenne à 2 400 milligrammes).

La tolérance du traitement était bonne.

La durée des études était assez brève (d'une administration unique de NAC à 8 semaines de traitement) ce qui, pour évaluer l'efficacité à long terme, notamment en prévention des rechutes semble plutôt dérisoire.

#### *2-2-2-2 Effet de la NAC sur la consommation de cannabis :*

Hormis les études décrivant les effets de la NAC sur les mécanismes de l'addiction chez l'animal (vu précédemment), il n'y a pas d'études spécifiques évaluant son efficacité chez l'animal dans la dépendance au cannabis.

Concernant les études réalisées chez l'homme dépendant au cannabis :

- Une étude conclut une efficacité significative de la NAC (associée à une prise en charge psychosociale) pour favoriser l'abstinence de consommation chez des patients dépendants.<sup>(83)</sup>
- 2 autres études obtiennent, au contraire, des résultats non significatifs concernant une efficacité de la NAC sur l'abstinence.<sup>(84) (81)</sup>

- Une étude révèle une absence de diminution de consommation quotidienne ainsi qu'aucune incidence sur le résultat des tests urinaires aux cannabinoïdes après un traitement par NAC.<sup>(85)</sup>
- Une dernière étude (300 patients) comparant l'efficacité de la NAC à un placebo pour l'arrêt de consommation de cannabis chez des adultes dépendants n'a pas encore publié ses résultats.<sup>(86)</sup>

Dans l'ensemble, le nombre de participants à ces études est plus important que dans les études avec la cocaïne (de 18 à 302 participants).

Les posologies de NAC utilisées sont semblables à celles des autres études disponibles (de 1 800 à 2 400 milligrammes par jour).

La durée de ces études est hétérogène (de 4 à 12 semaines).

Une étude réalisée sur plusieurs sites aux Etats-Unis avec une population variée (âge, sexe, origine...) regroupant au total 300 participants devrait apporter des résultats supplémentaires.

Dans le cas de la dépendance au cannabis, ces quelques études semblent accorder une place peu intéressante à la NAC dans la diminution de la consommation ou dans le maintien de l'abstinence.

Une seule étude affirme l'efficacité de la NAC mais, elle est associée à une prise en charge psychosociale.

### *2-2-2-3 Effet de la NAC sur la consommation de méthamphétamines :*

Chez l'animal, le traitement par NAC n'a pas eu d'effet sur l'auto administration de méthamphétamine, ni d'efficacité sur les rechutes de consommation.<sup>(87)</sup>

Après obtention de ces conclusions chez l'animal, quelques études ont été menées chez l'homme, les résultats sont assez contradictoires :

- Une étude conclue une diminution significative du craving dans le groupe recevant un traitement par NAC. En revanche, après une période d'arrêt du traitement pendant 3 jours, l'envie de consommer a augmenté. L'effet de le NAC semble donc limité dans le temps<sup>(88)</sup>. Deux études chez le rat ont montré qu'après 2 semaines de traitement par NAC, la diminution de l'envie de consommer dure de 13 à 40 jours.<sup>(89) (90)</sup>
- Une seconde étude évalue un traitement par NAC associée à la naltrexone. Il n'y a pas eu de différence significative en termes : de craving, de diminution de la consommation ou d'effet sur les résultats des tests urinaires de méthamphétamine. Cependant, les posologies utilisées lors de cette étude étaient inférieures à celles de la plupart des autres études (600 puis 1 200 milligrammes par jour les 6 premières semaines, 2 400 milligrammes uniquement sur les 2 dernières semaines de l'étude).<sup>(91)</sup>
- Une dernière étude avait pour objectif d'étudier les effets de la NAC sur la diminution de consommation de méthamphétamine. Les résultats de cette étude ne sont pas encore connus.<sup>(92)</sup>

La cohorte la plus importante est de 180 participants (étude dont les résultats ne sont pas encore connus). En moyenne, le nombre de participants reste peu important (de 23 à 180).

La durée des études est comparable à celles réalisées pour d'autres dépendances (de 8 à 12 semaines).

Les posologies de NAC utilisées sont plus hétérogènes dans les études avec la méthamphétamine (de 600 à 2 400 milligrammes par jour) que dans les études précédentes (2 400 milligrammes de NAC par jour en moyenne).

Bien que la NAC semble s'avérer prometteuse dans la prise en charge du sevrage à la cocaïne, ce résultat n'est pas aussi pertinent pour d'autres psychostimulants comme la méthamphétamine.

Seule une étude obtient un effet positif sur le craving. La deuxième étude a pu être biaisée par des posologies inadaptées. D'autres investigations semblent donc nécessaires.

### 2-3 Analyse des bénéfices et des risques :

Concernant la **dépendance aux opiacés** (héroïne, morphine, codéine), la NAC ne présente pas de réel bénéfice pour le sevrage, par rapport à un traitement de substitution comme la méthadone ou la buprénorphine. Ces deux molécules ont une AMM dans cette indication depuis 1995 pour la buprénorphine et la méthadone sirop (2008 pour la forme gélule).

Néanmoins, elle peut apporter une aide supplémentaire pour atténuer le craving lors de diminution de posologie du traitement de substitution.

Elle peut également permettre aux patients de maintenir plus longtemps leur abstinence.

Ce résultat sera d'autant plus marqué si le patient commence le traitement par NAC alors qu'il est déjà abstinent (d'après une étude vue précédemment).

Le facteur le plus limitant sera sans doute l'observance (l'effet ne perdure que peu de temps après arrêt du traitement) <sup>(88)</sup>.

En effet, les doses habituellement utilisées sont élevées et la prise est contraignante (deux fois par jour, plusieurs sachets à boire) pour un effet qui ne sera pas « flash » comme avec les traitements de substitution (ou comme avec la substance opioïde elle-même).

Concernant l'utilisation de la NAC dans le traitement de la **dépendance à la cocaïne**, les quelques études menées chez l'homme se sont déroulées sur des périodes relativement courtes, allant de 3 jours à 12 semaines maximum. Le nombre de participant allait de 15 à 300. Les résultats de ces études semblent plus prometteurs que pour les autres drogues.

Elle n'aurait pas d'effet sur les modifications de comportement induites par la cocaïne ni sur l'état de manque mais pourrait être bénéfique pour réduire le nombre de jour de consommation et l'intérêt porté à la cocaïne.

De plus, contrairement aux opiacés, il n'existe actuellement aucun traitement bénéficiant d'une AMM pour la prise en charge du sevrage à la cocaïne <sup>(67)</sup>.

Plusieurs molécules sont à l'étude comme le topiramate ou le disulfirame pour prévenir les rechutes.

Il n'existe pas non plus d'antidote en cas d'intoxication aigüe. Seul un traitement symptomatique comme des benzodiazépines ou des antipsychotiques pourront être administrés.

Plusieurs essais cliniques testent diverses autres molécules comme le modafinil, la d-amphétamine, l'aripiprazole, la varénicline, l'acamprosate, un vaccin....

Concernant le bénéfice apporté par la NAC dans le traitement de la **dépendance au cannabis**, il est également faible. En effet, les résultats de certaines études sont contradictoires.

Il n'existe pas de traitement à l'heure actuelle disposant d'une AMM dans cette indication. D'autres molécules comme du  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol (THC), des antidépresseurs, des anticonvulsivants, des stabilisateurs de l'humeur et de la buspirone ont été comparés versus placebo dans différents essais, sans résultats probants<sup>(93)</sup>.

Concernant la **dépendance à la méthamphétamine**, il n'existe actuellement pas de traitement disposant d'une AMM. Comme pour les autres drogues, certaines molécules ont été testées comme des antidépresseurs ou des anticonvulsivants mais aucune ne s'est révélée réellement efficace<sup>(94)</sup>.

La NAC, quant à elle, ne semble pas avoir une place très importante dans la stratégie thérapeutique.

Chez l'animal il n'y a pas eu d'effet significatif sur la consommation (ou l'envie de consommer). Chez l'homme la diminution de l'envie de consommer a été limitée dans le temps. L'observance d'un tel traitement est donc plus difficile à maintenir.

Cependant, même si les avantages sont encore incertains, la sécurité d'emploi de la NAC est bien établie avec des spécialités utilisées depuis longtemps :

*La spécialité Exomuc® a son AMM depuis 1995, le Mucomyst® depuis 1983 (1989 pour la forme effervescente et 1997 pour la forme endotrachéale), le Fluimucil® depuis 1997 (1994 pour les granulés pour solution buvable), le Mucodril® depuis 2014, le Rhinofluimucil® (pulvérisation nasale) depuis 1983, l'Euronac® (collyre) depuis 1993 et l'Hidonac® (perfusion) depuis 1987.*

Dans l'ensemble, même si les bénéfices de la NAC sont toujours imprécis comme traitement d'aide au sevrage des drogues illicites, le risque lié à une utilisation par voie orale à des doses allant de 1 200 à 3 600 milligrammes par jour chez une population adulte est négligeable.

Les principaux effets indésirables répertoriés comme des intolérances digestives sont souvent bénins et réversibles à l'arrêt du traitement.

Ils sont certainement la conséquence d'une inadéquation de la forme galénique à cette posologie, la poudre pour solution buvable étant la plus couramment utilisée (à l'hôpital mais aussi en officine). Cette forme contient, comme excipients à effet notoire, du saccharose (1,29 grammes par sachet), du sodium (55 milligrammes par sachet) et parfois du glucose.

Pour une posologie maximale de 3 600 milligrammes par jour (soit 18 sachets) le patient absorbe 23,22 grammes de saccharose, soit environ 5 morceaux de sucre (la dose maximale quotidienne recommandée par les autorités de santé est de 15 grammes) et 990 milligrammes de sodium (1 500 milligrammes recommandés quotidiennement).

#### 2-4 Evaluation médico-économique de l'utilisation de l'acétylcystéine hors AMM dans le sevrage des drogues illicites :

En raison d'un niveau de SMR jugé insuffisant, les spécialités à base d'acétylcystéine ont été déremboursées en 2006.

Deux formes galéniques sont principalement commercialisées en France : en poudre/granulés pour solution buvable ou bien en comprimé effervescent.

Il existe deux dosages disponibles en acétylcystéine : 200 mg (en poudre/granulés, conditionnement en 20 sachets) ou 600 mg (en comprimé effervescent, conditionnement en 10 comprimés).

Si l'on tient compte du prix moyen d'une boîte d'acétylcystéine achetée en officine en France (3-4 €) et de la posologie recommandée dans l'aide au sevrage des drogues illicites 1 200 à 3 600 mg par jour, le patient devra déboursier en moyenne pour un mois de traitement un montant situé entre :

- 31,5 € (pour 1 200 mg /jour) et 94,5 € (pour 3 600 mg /jour) pour la forme buvable (200mg /sachet).

- 23 € (pour 1 200 mg /jour) et 63 € (pour 3 600 mg /jour) pour la forme « comprimé effervescent ».

Concernant les dépenses liées aux consommations illicites <sup>(95)</sup>, le coût social (délinquance, maladie associée, absentéisme au travail...) des drogues en France pour l'année 2010 s'élevait à 8,7 milliards d'euros pour les drogues illicites (118 milliards pour l'alcool et 122 milliards pour le tabac).

La participation de l'Etat et de l'assurance maladie représente 0,1 % du produit intérieur brut (PIB) (soit environ 114 milliards) avec 51 % du total pour les initiatives de diminution de la demande (évaluation de la situation réelle, prévention, sensibilisation et enseignement, réadaptation sociale d'ancien consommateur, prévention des rechutes via les post cure...), 48% pour les activités de réduction de l'offre ( lutte contre la fabrication illicite, vente, trafic...) et 1 % pour les activités transversales (recherche, formation, observation, évaluation, coordination et coopération nationale).

L'enveloppe budgétaire de l'assurance maladie destinée aux drogues (création de structure de prise en charge, dépistage, traitement...) pour la région Auvergne en 2015 était de 9 314 029 euros (total pour toutes les régions confondues 529 967 506 euros).

Plus précisément (d'après les données de la caisse nationale de l'assurance maladie), 151 500 patients ont bénéficié de remboursements pour un médicament de substitution aux opiacés (MSO) délivré en pharmacie d'officine.

95 500 personnes ont eu des délivrances de buprénorphine haut dosage (BHD) (Subutex<sup>®</sup> ou génériques), 56 000 des délivrances de méthadone et 7 500 des délivrances de BHD en association avec la naloxone (Suboxone<sup>®</sup>).

Au total, environ 180 000 patients sont traités avec des MSO en France.

### **3- Étude de cas au CHU Gabriel-Montpied de Clermont-Ferrand et au Centre Hospitalier Etienne Clementel.**

#### 3-1 Objectif de l'étude

Le but principal de cette étude est de déterminer le profil de patient chez qui la NAC est prescrite dans le cadre du sevrage en drogues illicites.

Puis, d'évaluer, si possible, l'efficacité et la tolérance au traitement.

L'intérêt à terme serait de pouvoir protocoliser le recours à la prescription de N-acétylcystéine dans cette indication hors AMM.

#### 3-2 Méthode :

Cette étude a été menée de façon rétrospective.

En pratique, la traçabilité informatique de la délivrance nominative de la NAC au CHU (via une ordonnance nominative spécifique pour prescription hors AMM) a permis d'établir la liste des patients traités dans les services de psychiatrie (*un patient ayant reçu un traitement par NAC conformément à son indication, même s'il a été hospitalisé en psychiatrie, n'est pas inclus dans l'étude*).

Les dossiers patients des trois principaux services consommateurs en NAC au CHU (Gravenoire, Berlioz et Gergovie) ont été étudiés.

Afin d'avoir une représentativité des résultats, les dossiers médicaux des patients traités dans le service d'addictologie du centre hospitalier Etienne Clementel ont été également analysés. Les dossiers ont été triés selon les historiques de prescription de NAC. Une première analyse de tous les documents numérisés pour chaque patient a été faite (*courrier de sortie, prescriptions...*). Puis, dans un deuxième temps, une recherche dans les archives papiers a été menée. Certains dossiers, anciens, ne possédaient que des informations papiers (*histoire de la maladie, transmissions entre les membres du personnels, fiche de traitement, bilan toxicologique...*). Pour les dossiers dont les documents étaient numérisés une comparaison ou un complément d'informations a été réalisé.

La période d'analyse choisie s'étend du 1<sup>e</sup> Janvier 2016 au 30 Septembre 2019.

Une fiche de recueil a été établie afin de guider la collecte des données dans les dossiers (**voir annexe V**). Elle est structurée en trois parties :

- Une première partie permet de déterminer le profil du patient, son statut social, la conduite addictive et la pathologie psychiatrique éventuellement associée (déterminée à partir du test *Mini International Neuropsychiatric Interview* MINI)
- Une deuxième partie est consacrée à l'addiction elle-même et ses conséquences en termes d'hospitalisation et les traitements médicamenteux utilisés au préalable à la NAC
- Enfin, une troisième partie analyse plus précisément le traitement par NAC : : ses modalités de prescription et d'administration, l'efficacité et la tolérance au traitement)

### 3-3 Résultats

Au total, 77 dossiers patients ont pu être analysés.

47 patients ont été hospitalisés dans les services de psychiatrie du CHU et 30 dans le service d'addictologie du centre hospitalier Etienne Clementel.

### 3-3-1 Profil des patients :

	Total patient N = 77	Patients du CHU N = 47	Patients de Clementel N = 30
<b>Sexe</b>			
<b>Homme</b>	62	36	26
<b>Femme</b>	15	11	4
<b>Age moyen (année)</b>			
	36,5	35	38
<b>Niveau d'étude</b>			
<b>Primaire</b>	3	3	0
<b>Secondaire</b>	67	41	26
<b>Universitaire</b>	7	3	4
<b>Revenu*</b>			
<b>Avec</b>	11	7	4
<b>Sans</b>	66	40	26
<b>Logement**</b>			
<b>Avec</b>	68	41	27
<b>Sans</b>	9	6	3

\*Les revenus correspondent à la présence de salaire ou non au moment de l'hospitalisation (les allocations chômage, adulte handicapé...n'ont pas été comptées comme des revenus).

\*\*un logement chez un ami, de la famille, chez un conjoint... est considéré ici comme un logement.

**Tableau II : données démographiques des patients de l'étude**

L'effectif est majoritairement composé d'**homme** (62 contre 15 femmes).

L'âge moyen des patients est de **36,5 ans**.

Le niveau d'étude le plus représenté est **secondaire** (67 patients, contre 3 avec un niveau primaire et 7 pour le niveau universitaire).

85,7 % de l'effectif est **sans revenus**

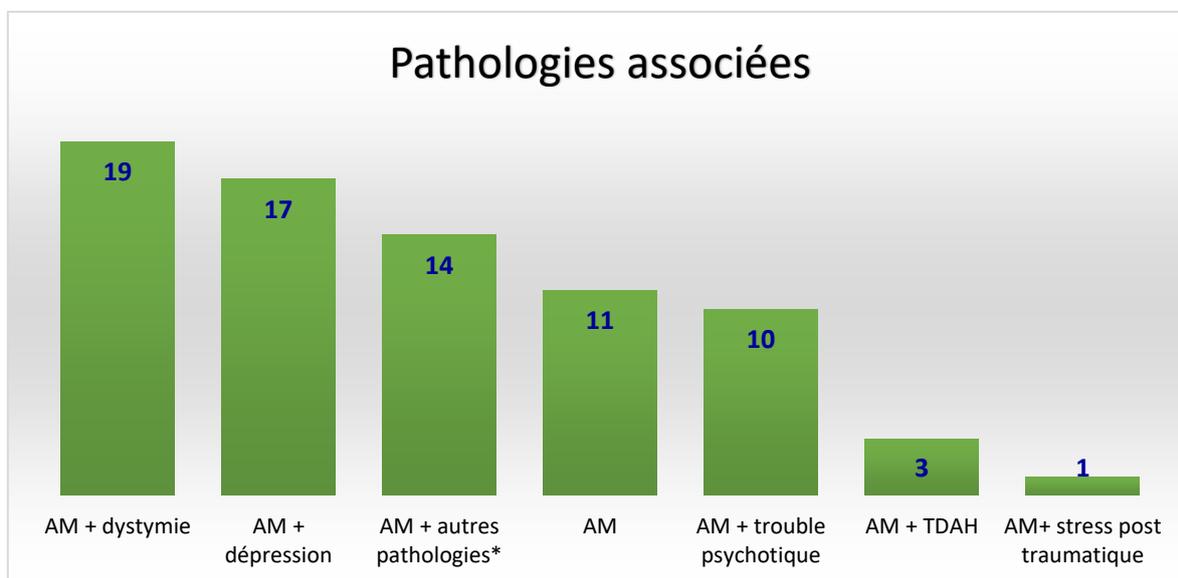
88 % possède **un logement**.

9 patients, en grande précarité, ne possédaient ni revenus ni logement.

Concernant les **pathologies psychiatriques associées à l'addiction (figures 6)**, on peut noter une association de plusieurs addictions dans 96 % des cas (seuls deux patients ne consommaient qu'un seul produit).

Ces addictions multiples n'étaient pas associées à d'autres pathologies pour 11 patients (14 %), ou bien étaient associées à une dysthymie (19 patients (25 %)), une dépression (17 patients (22%)), un trouble psychotique (10 patients (13 %)), un TDAH pour 3 patients (4 %), et un syndrome de stress post traumatique pour 1 patient (1 %).

Parfois, en plus d'une addiction multiple, plusieurs pathologies étaient associées (13 patients, 17 %)



AM = addiction multiple ; TDAH = trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

\*autres pathologies : trouble psychotique + dépression (3 patient, 4 %), TDAH + dépression (1 patient, 1 %), TDAH + dystymie (1 patient, 1 %), TDAH + anxiété généralisé (1 patient, 1 %), anxiété généralisée + trouble du comportement alimentaire (1 patient, 1 %), dystymie + personnalité borderline (1 patient, 1 %), dépression + personnalité borderline (1 patient, 1 %), syndrome post traumatique + trouble psychotique (1 patient, 1 %), dépression + trouble psychotique + boulimie pour 1 patient (1 %), dépression + trouble psychotique + TDAH pour 1 patient (1 %), dépression + anxiété généralisée pour 1 patient (1 %).

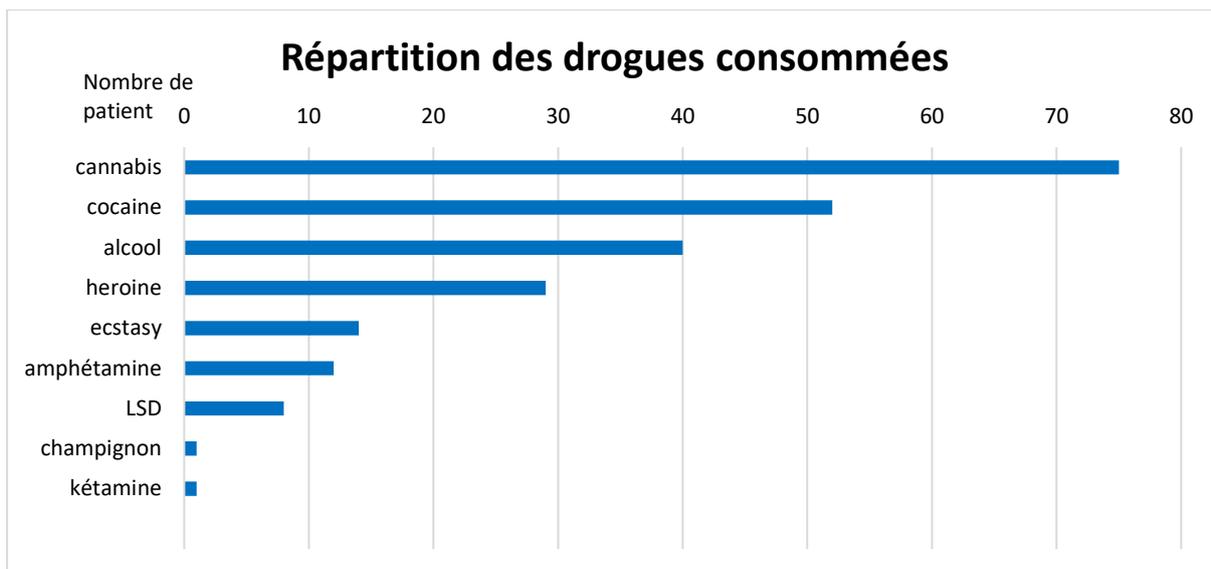
**Figure 6 : Pathologies associées.**

### 3-3-2 L'addiction :

Au total, la **répartition des drogues consommées** sont représentées sur la **figure 7**. La plupart des patients consomment du cannabis (75, 97 %) et/ou de la cocaïne (52, 66 %).

A noter que l'alcool était consommé par 52 % de l'effectif (40 patients).

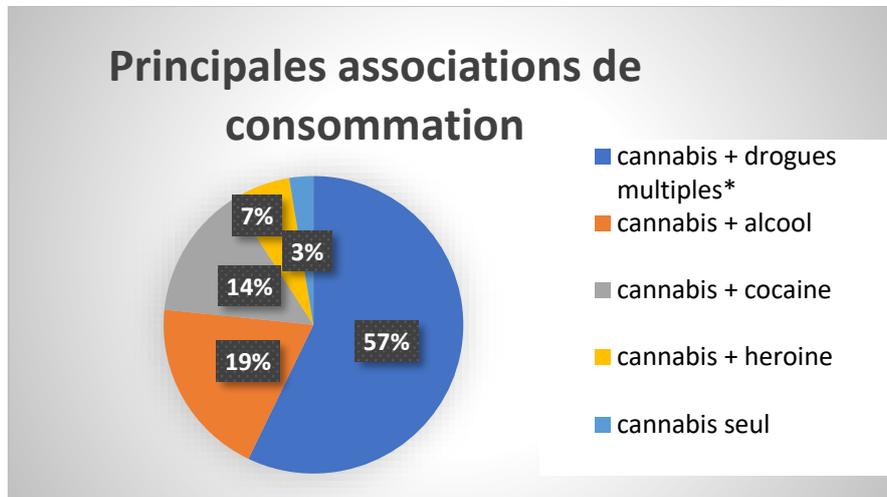
D'autres molécules comme de la morphine, de la Lamaline®, de la codéine et de l'Acupan® ont été relevées.



LSD = diéthyllysergamide

**Figure 7 :** répartition des drogues consommées par patients traités par NAC.

Les **associations de consommation** sont représentées sur la **figure 8**. Les plus fréquentes sont le cannabis associé à l'alcool pour 15 patients (19 %) ou associé à la cocaïne pour 11 patients (14 %)



**Figure 8 :** principales associations de consommation des patients traités par NAC.

\*drogues multiples : Cannabis, cocaïne, héroïne, alcool pour 10 patients (13 %). Cannabis, cocaïne, héroïne pour 9 patients (12 %), Cannabis, cocaïne, alcool pour 9 patients (12 %), Cannabis, cocaïne, amphétamines, ecstasy, LSD pour 3 patients (4 %), Cannabis, cocaïne, héroïne, amphétamines pour 2 patients (3 %), Cannabis, cocaïne, héroïne, amphétamines et alcool pour 1 patient (1 %), Cannabis, cocaïne, héroïne, ecstasy et alcool pour 1 patient (1 %), Cannabis, cocaïne, ecstasy, LSD et alcool pour 1 patient (1 %), Cannabis, codéine et alcool pour 1 patient (1 %), Cannabis, cocaïne, amphétamines, LSD et alcool pour 1 patient (1 %), Cannabis, cocaïne, morphine pour 1 patient (1 %), Cannabis, cocaïne, champignon, amphétamine, ecstasy, Lamaline® pour 1 patient (1 %), Cannabis, cocaïne, héroïne, amphétamine, codéine pour 1 patient (1 %), Cannabis, Acupan® pour 1 patient (1 %), Cannabis, cocaïne, héroïne, amphétamine, ecstasy, kétamine, LSD pour 1 patient (1 %)

Au total, l'âge moyen des patients au début de consommations des drogues est 25 ans. La durée moyenne de consommation avant l'instauration d'un traitement par NAC est d'environ 16 années (soit 195 mois) ; cf **tableau III**.

	<b>Total patient N = 77</b>	<b>Patients du CHU N = 47</b>	<b>Patients de Clémentel N = 30</b>
<b>Age de début des consommations (année)</b>			
<b>Moyen</b>	25	18	19
<b>Minimum</b>	12	12	13
<b>Maximum</b>	47	47	38
<b>Durée des consommations avant l'instauration d'un traitement par NAC (mois)</b>			
<b>Moyen</b>	195	192	199
<b>Minimum</b>	5	5	12
<b>Maximum</b>	528	528	420

*Tableau III : données concernant la pathologie addictive des patients recevant un traitement par NAC*

### 3-3-3 Le sevrage :

L'âge moyen des patients au début de sevrage est de 30 ans, après 276 mois (23 ans) en moyenne de consommation de drogues et après 3 hospitalisations en établissement de santé (cf **tableau IV**).

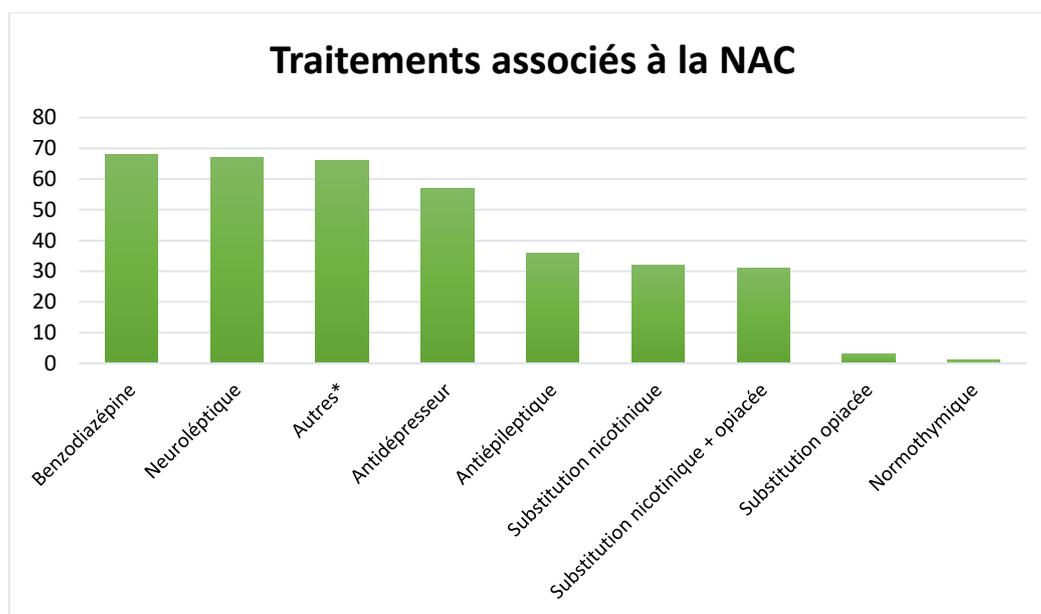
	<b>Total patient N = 77</b>	<b>Patients du CHU N = 47</b>	<b>Patients de Clémentel N = 30</b>
<b>Nombre d'hospitalisation (dans l'établissement), par patient</b>			
<b>Moyen</b>	2,5	3	2
<b>Minimum</b>	1	1	1
<b>Maximum</b>	9	9	9
<b>Age de début de sevrage (année)</b>			
<b>Moyen</b>	30	28,8	31
<b>Minimum</b>	16,5	13	20
<b>Maximum</b>	48,5	56	41
<b>Durée de la consommation avant un premier sevrage (mois)</b>			
<b>Moyen</b>	276	132	144
<b>Minimum</b>	8,5	5	12
<b>Maximum</b>	396	480	312

*Tableau IV : données concernant le sevrage des patients recevant un traitement par NAC.*

Les traitements préalablement utilisés puis associés à la NAC sont présentés sur la **figure 9**.

Au total, la plupart des patients recevaient un traitement par benzodiazépines (68, 88%) et/ou un traitement substitutif (67, 87%) avant l'instauration d'un traitement par NAC.

A noter : le Tercian® ou le Loxapac® ont été comptés dans les neuroleptiques, les antiépileptiques à visés régulateurs de l'humeur comme le Depakote® (valproate de sodium) sont comptés comme antiépileptiques.



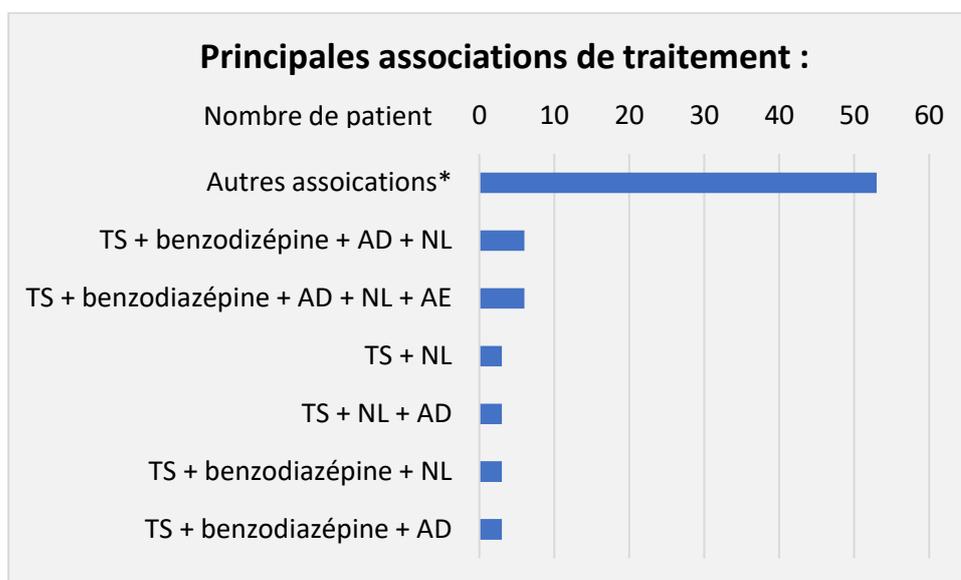
\*Autres : du Buspar® (buspirone, anxiolytique non benzodiazépine) pour 22 patients (28 %), du Théralène® (alimémazine, antihistaminique dérivé de la phénothiazine) pour 11 patients (14 %), du Selincro® (nalméfène chlorhydrate dihydrate, médicament du sevrage alcoolique) pour 7 patients (9 %), de l'Aotal® (acamprosate calcique, médicament du sevrage alcoolique) pour 7 patient (9 %), de la Ritaline® (méthylphénidate, psychostimulant) pour 5 patients (6 %), de l'Atarax® (hydroxyzine, antihistaminique) pour 5 patients (6 %), de la Lioresal® (baclofène, myorelaxant d'action centrale) pour 4 patients (5 %), du Catapressan® (clonidine chlorhydrate, antihypertenseur d'action centrale) pour 3 patients (4 %) et du Medikinet® (méthylphénidate) pour 2 patients (4 %).

**Figure 9 : traitements associés à la NAC chez les patients traités**

Les **associations de traitement** principalement retrouvées sont représentées sur la **figure 10**.

Les deux associations thérapeutiques relevées majoritairement sont un traitement substitutif + benzodiazépines + antidépresseurs + neuroleptiques pour 6 patients (7 %) ou un traitement substitutif + benzodiazépines + antidépresseurs + neuroleptiques + antiépileptiques pour 6 patients également.

A Clementel, toutes les associations de traitement sont différentes pour chaque patient.



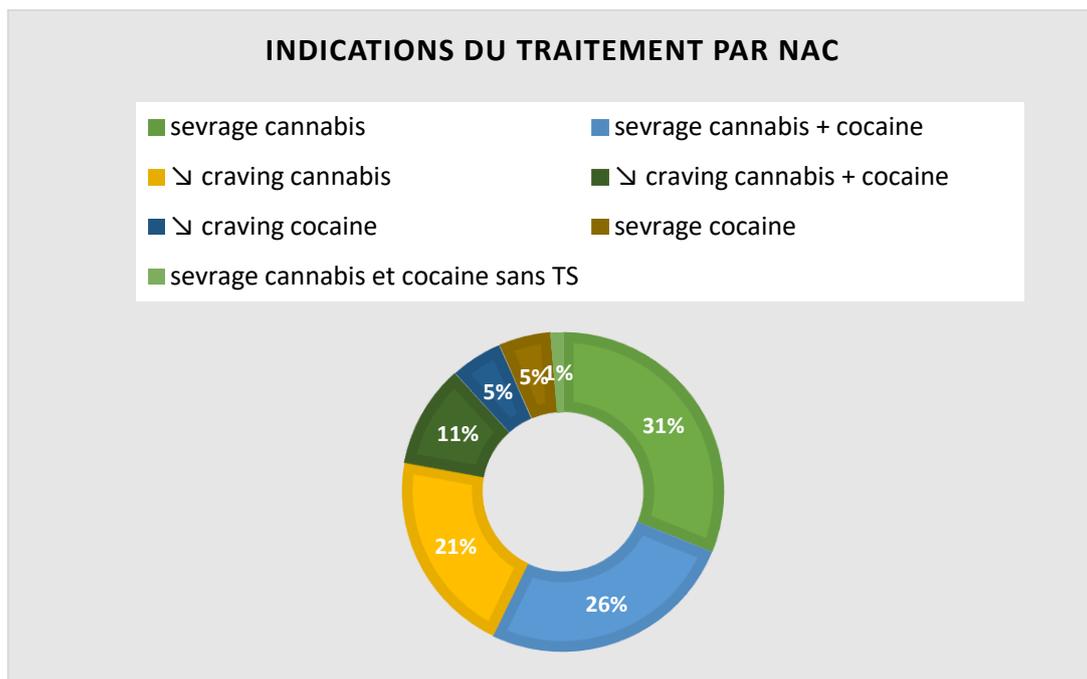
AD = antidépresseur ; AE = antiépileptique ; NL = neuroleptique ; TS = traitement substitutif

\*autres : **TS + benzodiazépine + AD + NL + AE + Selincro® pour 2 patients (3 %)**, TS + benzodiazépine + NL + AD + Ritaline® pour 2 patients (3 %), **TS + benzodiazépine + NL + AE pour 2 patients(3 %)**, TS + benzodiazépine + AD + NL + Buspirone pour 2 patients (3 %), **benzodiazépine +AD + NL pour 2 patients (3 %)**, TS + benzodiazépine + AD + NL + Ritaline® + Théralène® + Aotal®, **TS + benzodiazépine + AE**, TS + benzodiazépine + Catapressan®, **TS + benzodiazépine + AD + NL + AE + Atarax®**, TS + benzodiazépine + AE + Ritaline®, **benzodiazépine + NL + AE**, benzodiazépine + NL + AE + Théralène®, **TS + NL + AE + Catapressan®**, TS + AD + AE + Buspirone + NL, **TS + benzodiazépine + Ritaline®**, TS + benzodiazépine + Buspirone + Atarax® + Selincro®, **TS + benzodiazépine + NL + Atarax®**, TS + NL + AE, **TS + benzodiazépine + AD + NL + normothymique + Buspirone**, benzodiazépine seule, **TS +,benzodiazépine + AD + AE + Buspirone**, benzodiazépine + AD + NL+ AE + Aotal® + Théralene®,**TS + benzodiazépine + AD + AE**, benzodiazépine + AD + NL + AE + Buspirone, **TS + benzodiazépine + AD + NL + Buspirone + Selincro®**, benzodiazépine + AD + Baclofène + NL, **TS + benzodiazépine + AD + NL + AE + Théralene®**,TS + benzodiazépine + AD + NL + AE + Selincro®, **TS + benzodiazépine + AD + NL + Buspirone**, TS + benzodiazépine + AD+ Buspirone, **TS + benzodiazépine + AD + NL + AE + Théralene® + Aotal®**, TS + benzodiazépine + AD + NL + AE + Théralene®, **TS + NL + AE + Buspirone + Theralene®**, TS + benzodiazépine + AD + Aotal® + Buspirone, **TS + benzodiazépine + AD + NL+ Aotal® + Buspirone + Midikinet®**,TS + benzodiazépine + AD + NL + AE + Selincro®, **TS + benzodiazépine + AD + AE + Buspirone + Aotal®**, TS + benzodiazépine + AD + NL + AE + Buspirone + Baclofene, **TS + benzodiazépine + AD + NL + AE + Buspirone + Medikinet® + Selincro® + Aotal®**, TS + benzodiazépine + AD + NL + Buspirone + Atarax®, **TS + benzodiazépine + AD + NL+ AE + Selincro® + Buspirone + Théralène®**, benzodiazépine + AD + NL + AE + Buspirone + Theralene®, **TS + benzodiazépine + AD + ,NL + Buspirone**, TS + AD + NL + AE + Buspirone + Theralene®, **TS + benzodiazépine + AD + NL + AE**, TS + benzodiazépine + AD + Buspirone + Baclofene, **TS + benzodiazépine + AD + NL + Aatarax®**

**Figure 10** : principales associations de traitement par nombre de patient.

### 3-3-4 Le traitement par NAC :

Les principales **indications d'instauration d'un traitement par NAC** sont présentées sur la **figure 11**. Le sevrage en cannabis ainsi que le sevrage en cannabis et cocaïne, sont les deux principales raisons de prescription de NAC dans cette étude (24 (31%) et 20 (26%) patients respectivement).

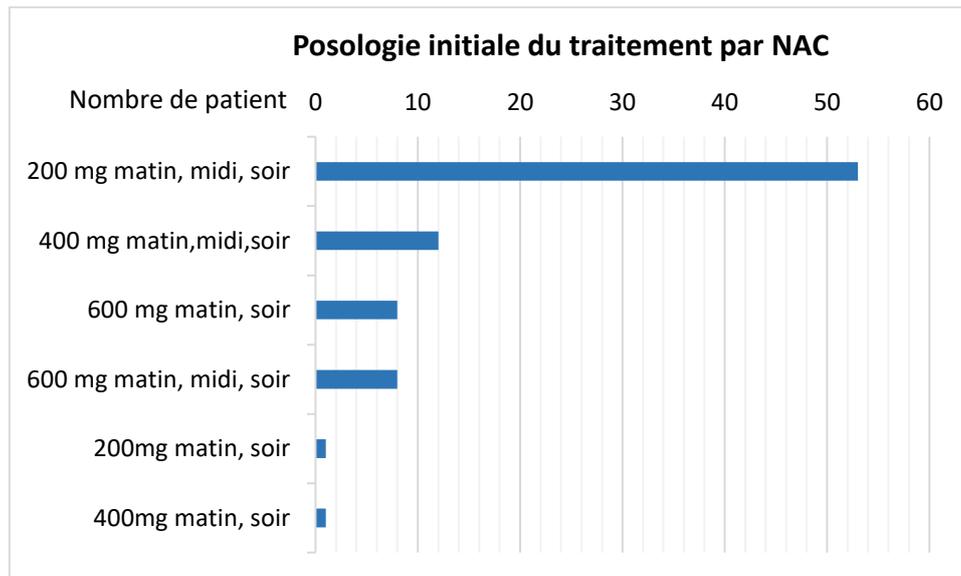


TS = traitement substitutif

**Figure 11 : principales indications du traitement par NAC.**

Pour la plupart des patients (53, 64%) la posologie utilisée lors de l'instauration du traitement est de 200 milligrammes trois fois par jour. **Les posologies initiales de NAC** sont représentées sur la **figure 12**.

Puis, le schéma thérapeutique le plus fréquemment utilisé est de 200 milligrammes matin, midi et soir puis augmentation à 400 milligrammes matin, midi et soir.



***Figure 12 : posologie initiale du traitement par NAC.***

L'augmentation de posologie se fait généralement de 200 en 200 milligrammes (sauf pour 3 patients dont l'augmentation était de 400 milligrammes en une fois et un patient pour qui l'augmentation était de 600 milligrammes).

Le délai moyen avant d'augmenter la posologie est de 7 jours (min 1 - max 30).

La **posologie quotidienne** moyenne est de **1 300 milligrammes (min 400 – max 3 600)**.

La **durée** moyenne du traitement est de **33 jours** (min 1 – max 128).

A Clementel, le traitement par NAC a généralement été instauré dès l'entrée du patient et maintenu jusqu'à sa sortie (soit 6 semaines).

Au CHU, le délai d'instauration du traitement est en moyenne de 10 jours après le début de l'hospitalisation (min dès l'entrée – max 63 jours après).

Généralement, les patients n'ont reçu un traitement par NAC **qu'une seule fois** (quel que soit leur nombre d'hospitalisation).

Seuls 6 patients ont bénéficié de 2 épisodes de traitement distincts (lors de deux hospitalisations différentes).

Concernant la tolérance de la NAC, elle est, dans l'ensemble, **bien tolérée**.

Des troubles digestifs ont été noté pour 5 patients ayant nécessité une diminution de la posologie (de 800 à 600 milligrammes pour 1 patient, de 800 à 400 milligrammes pour 2 patients et de 600 à 400 milligrammes pour 2 patients). Ces troubles ont cessé après diminution de la posologie.

### 3-3-5 Efficacité du traitement :

Sur 83 épisodes de traitement, on notera une rechute pour 66 d'entre eux (80 %) et une réussite pour 18 épisodes (20 %).

**Les rechutes** sont caractérisées par une réhospitalisation du patient (n=19, 29 %), une positivité du bilan urinaire (n=38, 57 %) et une reconsommation admise par le patient (n=9, 14 %).

**La réussite** du traitement est caractérisée par une diminution des réhospitalisations (n=11, 61 %), une négativation du bilan urinaire (n= 5, 28 %) ou une diminution significative de la consommation (n= 2, (11%)).

Pour les 11 patients qui n'ont pas été réhospitalisés, la durée moyenne sans nouvelle hospitalisation jusqu'à aujourd'hui (2 020) est de 52 mois (min 5 – max 156).

3-3-6 Profil des patients dont le traitement est considéré comme une réussite :

	Total patient N = 18	Patient du CHU N = 13	Patient de Clementel N = 5
<b>Sexe</b>			
<b>Homme</b>	14	10	4
<b>Femme</b>	4	3	1
<b>Age moyen (année)</b>			
	37	37	37
<b>Niveau d'étude</b>			
<b>Primaire</b>	1	1	0
<b>Secondaire</b>	15	11	4
<b>Universitaire</b>	2	1	1
<b>Revenu</b>			
<b>Avec</b>	4	3	1
<b>Sans</b>	14	10	4
<b>Logement</b>			
<b>Avec</b>	14	11	3
<b>Sans</b>	4	2	2

**Tableau V** : données démographiques des patients dont le traitement par NAC est considéré comme réussite.

Tous les patients dont le traitement par NAC est considéré comme réussite étaient poly consommateurs (sauf deux qui ne consommaient que du cannabis). **Voir Tableau VI.**

Les troubles de l'humeur (dysthymie ou dépression) sont les pathologies les plus fréquemment associées aux conduites addictives.

Pathologies associées	Nombre de patients
<b>AM + dysthymie</b>	5
<b>AM seule</b>	4
<b>AM + dépression</b>	2
<b>AM + trouble psychotique</b>	1
<b>AM + TDAH</b>	1
<b>AM + stress post traumatique</b>	1
<b>AM + stress post traumatique + trouble psychotique</b>	1
<b>Addiction cannabis + crise clastique</b>	1
<b>AM + dépression + trouble psychotique</b>	1
<b>Addiction cannabis seul</b>	1

AM = Addiction multiple.

TDAH = trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité.

**Tableau VI** : Pathologies associées chez les patients dont le traitement par NAC est considéré comme réussite.

Les produits consommés par les patients, dont le traitement par NAC est considéré comme réussite, sont majoritairement du cannabis et de la cocaïne (+/- associé à de l'alcool). **Voir tableau VII.**

**L'association de consommation** cannabis et héroïne représente 23 % de l'effectif.

A noter que les patients bénéficiaient tous d'un traitement substitutif opiacé pour aider au sevrage d'héroïne (seul un patient le refusait).

Drogues consommées	Nombre de patient
Cannabis + héroïne	4
Cannabis + cocaïne + alcool	3
Cannabis + alcool	3
Cannabis + cocaïne + héroïne + alcool	2
Cannabis seul	2
Cannabis + cocaïne + morphine	1
Cannabis + cocaïne + amphétamine	1
Cannabis + cocaïne+ NMDA + ecstasy + champignon + amphétamine + Lamaline®	1
Cannabis + cocaïne + alcool + amphétamines + LSD	1

**Tableau VII : principales associations de consommation chez les patients dont le traitement par NAC est considéré comme réussite.**

Concernant **les traitements associés à la NAC** (considéré comme réussite) (**voir tableau VIII**), la substitution est fortement représentée (opiacée et nicotinique en cas de consommation de cannabis).

On retrouve ensuite un traitement symptomatique (benzodiazépine et Buspirone principalement) afin d'aider le patient lorsque le craving est trop important.

Les autres traitements sont représentatifs des pathologies associées (neuroleptique, antidépresseur et antiépileptique).

Le Catapressan®, autre molécule étudiée dans l'aide au sevrage (et testée pour 3 patients dans cette étude), n'est pas retrouvée dans les traitements associés à une réussite.

Traitement associés	Nombre de patient
Substitutif nicotinique + opiacé, neuroleptique	2
Substitutif nicotinique, benzodiazépines, neuroleptique	2
Substitutif nicotinique, benzodiazépines, neuroleptique, antidépresseur, antiépileptique	2
Substitutif nicotinique + opiacé, benzodiazépines, antiépileptique	1
Substitutif nicotinique + opiacé, benzodiazépines, antidépresseur	1
Substitutif nicotinique, benzodiazépines, neuroleptique, antidépresseur	1
Substitutif nicotinique + opiacé, benzodiazépines, neuroleptique, antidépresseur, antiépileptique	1
Substitutif nicotinique + opiacé, benzodiazépines, neuroleptique, antidépresseur	1
Substitutif nicotinique + opiacé, neuroleptique, antidépresseur	1
Substitutif nicotinique, neuroleptique	1
Benzodiazépines, antidépresseur, Baclofène, neuroleptique	1
Substitutif nicotinique, neuroleptique, antiépileptique, Buspirone, Théralène®	1
Substitutif nicotinique, benzodiazépines, antidépresseur, neuroleptique, antiépileptique, Selincro®	1
Substitutif nicotinique + opiacé, benzodiazépines, antidépresseur, antiépileptique, Buspirone, Aotal®	1
Substitutif nicotinique + opiacé, benzodiazépines, antidépresseur, neuroleptique, antiépileptique, Buspirone, Medikinet®, Selincro®, Aotal®	1

**Tableau VIII** : principales associations de traitement par nombre de patient bénéficiaire, chez qui le traitement par NAC est considéré comme réussite.

Indication du traitement par NAC	Nombre de patient
Sevrage cannabis	9 (dont un déjà abstinent)
Sevrage cannabis + cocaïne	4 (dont un déjà abstinent)
Craving cannabis	2
Craving cocaïne	1
Craving cannabis + cocaïne	1
Sevrage cocaïne	1

**Tableau IX** : indications du traitement par NAC chez les patients, dont le traitement est considéré comme réussite.

Bien qu'il existe une posologie minimale et maximale retrouvée pour tous les patients, les schémas posologiques sont très variables (voir tableau X).

Posologie de NAC	Nombre de patient
600 mg matin et soir puis matin, midi et soir	3
200 mg matin, midi, soir puis 400 mg matin, midi, soir	3
200 mg matin et soir puis 400 mg matin, midi, soir	2
200mg matin, midi, soir puis 400mg matin, midi, soir puis 600 mg matin, midi, soir puis 800 mg matin, midi et soir	2
200 mg matin, midi, soir puis 400 mg matin, midi, soir puis 600mg matin, midi, soir	1
200 mg matin, midi, soir puis 600 mg matin, midi, soir	1
600 mg matin et soir	1
600 mg matin, midi, soir	1
400 mg matin, midi, soir puis 600 mg matin, midi, soir	1
200mg matin, midi et soir	1
400mg matin, midi, soir puis 600mg matin, midi, soir puis 800 mg matin, midi, soir puis 400mg matin, midi et soir	1
600mg matin, midi, soir	1

***Tableau X : posologie de NAC utilisée chez les patients dont le traitement par NAC est considéré comme réussite.***

Pour les patients en réussite de traitement par NAC, la **durée moyenne de ce traitement** était de **45,5 jours** (min 7 – max 128).

Le **nombre d'hospitalisation** était en moyenne de **1,5** hospitalisations par patient (min 1 – max 4).

**L'âge de début** de consommation, pour ces patients, était en moyenne de **18,8 ans** (min 14 – max 36).

Avant le début du sevrage, les patients étaient consommateurs depuis **16,8 ans** en moyenne (min 2 – max 40).

### 3-4 Les limites de l'étude :

Cette étude a été menée de manière rétrospective (informations collectées dans les dossiers médicaux, papiers ou numériques).

Concernant les éléments relatifs à l'addiction, la date de premier sevrage n'était pas toujours renseignée.

L'efficacité du traitement n'est également pas facile à mettre en évidence par manque de traçabilité. Une étude prospective aurait été plus adaptée pour recueillir ce type de données, mais plus longue à réaliser.

En effet, les critères d'évaluation de l'efficacité sont la présence ou non de ré hospitalisation pour le patient ou le résultat de test urinaire (bandelette réactive).

Les résultats des tests urinaires peuvent varier. Chez certains patients consommateurs chroniques, la négativation de ces derniers peut être obtenue qu'après une longue période d'abstinence (il n'y a donc pas nécessairement de re-consommation).

A l'inverse, chez d'autres patients, une re-consommation même unique peut rendre un test urinaire positif, comme cela peut ne pas être le cas.

L'absence de ré hospitalisation est considérée comme succès du traitement or, le patient a pu reconsommer sans être réhospitaliser, ou hospitalisé dans un autre établissement par exemple.

Une ré hospitalisation peut aussi être la conséquence d'un déséquilibre de pathologies sous-jacentes et pas nécessairement une re-consommation à risque.

Enfin, la NAC n'étant jamais prescrite seule mais toujours associée à un autre traitement (benzodiazépines, antidépresseurs, neuroleptiques...), l'efficacité n'est pas nécessairement attribuée à la NAC elle-même mais à une association de médicaments.

### 3-5 Conclusion de l'étude :

La majorité des patients hospitalisés en addictologie recevant un traitement par NAC sont des hommes d'une trentaine d'année polyconsommateurs depuis l'adolescence.

Ils ne possèdent généralement pas de revenus lors de l'hospitalisation mais possèdent un logement et un niveau d'étude principalement limité au secondaire.

Les pathologies les plus fréquemment associées aux consommations sont une dépression ou une dysthymie (trouble bipolaire...).

La réussite du traitement a été notée dans 20 % des cas environ (2 patients sur 10) (23 % au CHU, 17 % à Clementel).

Une diminution significative de consommation de cannabis (d'une quinzaine de joints par jour à un ou deux par jour) est considérée comme réussite. En effet, une abstinence totale en cannabis en sortie de post cure est difficile à obtenir.

De plus, 2 consommateurs de cannabis étaient déjà abstinents depuis plusieurs mois avant instauration de la NAC et sont restés abstinents à la fin de la post cure. L'instauration de la NAC chez ces patients-là ne semble donc pas nécessaire.

Pour que la NAC soit efficace, elle ne peut être instaurée seule.

Un équilibre des pathologies sous-jacentes (fréquemment associées aux conduites addictives) semble indispensable.

Une substitution, quand celle-ci est possible, permet également de limiter l'accumulation de craving lorsque plusieurs drogues sont consommées.

Le patient doit ensuite bénéficier d'une prise en charge globale : d'une part pour l'aider à contrôler les symptômes de manque (thérapie cognitivo-comportementale, hypnose, anxiolytique...), d'autre part pour qu'il puisse se réintégrer socialement (logement, revenus, soutien familial mais également amical). Ces données sont peu prises en compte dans les essais chez l'animal.

La NAC peut donc être utilisée mais pas seule.

Le traitement doit être maintenu environ un mois avant que l'efficacité soit confirmée ou non.

Au-delà, il n'est pas nécessaire de continuer.

Les rechutes étant fréquente, un deuxième épisode de traitement peut être instauré (un patient de l'étude a été réhospitalisé après un premier traitement mais ne l'a pas été après un deuxième traitement).

Malgré le faible nombre de patients ayant répondu favorablement au traitement, la NAC peut s'avérer être une bonne alternative dans l'aide au sevrage de drogues illicites, en l'absence d'autre thérapeutique disponible. Son utilisation doit néanmoins être encadrée et protocolisée.

## Conclusion :

Les pathologies addictives sont complexes à prendre en charge, notamment chez les patients poly-consommateurs de drogues illicites nécessitant une hospitalisation.

Aucune molécule ne possède d'AMM à l'heure actuelle pour le sevrage en cannabis ou en cocaïne.

Les perspectives du marché ne sont peut-être pas les plus intéressantes (peu de consommateurs comparés au tabac ou à l'alcool) mais les conséquences sont pourtant au moins aussi néfastes (sociale, judiciaire et médicale).

Il a été mis en évidence un dérèglement de la transmission dopaminergique lors de consommations régulières de cocaïne ou de cannabis. C'est pourquoi, des molécules ayant pour cible ce neurotransmetteur sont testées (comme la buspirone ou la N-acétylcystéine par exemple).

Le cannabis étant en cours d'essai thérapeutique à visée antispasmodique ou antalgique, on pourrait également imaginer une utilisation de ses principes actifs (sous forme non consommée) comme traitement substitutif d'aide au sevrage des consommateurs (comme c'est le cas actuellement pour les opiacés).

En absence d'alternatives thérapeutiques, le recours à l'usage hors AMM semble parfois nécessaire. En revanche, celui-ci est non sans risque pour le patient. Le prescripteur doit impérativement mettre à jour ses connaissances et en informer son patient.

Le suivi de ces prescriptions hors AMM pourrait être amélioré, notamment en ville, avec l'aide des pharmaciens d'officine, pour superviser et sécuriser cette pratique (quantité de prescription, profil de patient, de pathologie, de molécules...) et pourquoi pas, participer à la mise à jour des AMM.

D'après cette étude rétrospective, la NAC peut s'avérer une bonne alternative dans l'aide au sevrage de drogues illicites, en l'absence d'autre thérapeutique disponible. Son utilisation doit néanmoins être encadrée et protocolisée. Des études prospectives randomisées complémentaires, à grande échelle, permettraient de confirmer ces données.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,  
Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,  
Valérie SAUTOU

## Bibliographie :

1. Weda M, Hoebert J, Vervloet M, Moltó Puigmarti C, Damen N, Marchange S, et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union [Internet]. 2016. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017\\_02\\_28\\_final\\_study\\_report\\_on\\_off-label\\_use\\_.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf)
2. Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, Egualé T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ*. 21 févr 2017;356:j603.
3. Driessen J, Baik SH, Zhang Y. Trends in Off-Label Use of Second-Generation Antipsychotics in the Medicare Population From 2006 to 2012. *Psychiatr Serv*. 01 2016;67(8):898-903.
4. López-Pelayo H, Coma A, Gual A, Zara C, Lligoña A. Call for Action: Benzodiazepine Prescription Prevalence Analysis Shows Off-Label Prescription in One in Eleven Citizens. *Eur Addict Res*. 6 sept 2019;1-10.
5. Andréoli L, Gaudoneix M, Beauverie P, de Beaurepaire R. Prescriptions hors autorisation de mise sur le marché en psychiatrie publique hospitalière. *Thérapies*. nov 2013;68(6):347-59.
6. L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0)
7. Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain-Avis aux demandeurs [Internet]. 2014. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecd a8ccb21d.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecd a8ccb21d.pdf)
8. DICOM\_Lisa.C, DICOM\_Lisa.C. La déclaration des effets indésirables [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>
9. DICOM\_Lisa.C, DICOM\_Lisa.C. La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
10. Cubaynes M-H, Noury D, Dahan M, Falip E. Le circuit du médicament à l'hôpital [Internet]. 2011. Report No.: n°RM2011-063P. Disponible sur: <https://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000684.pdf>
11. DGOS. Développement professionnel continu - DPC [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/se-former-s-installer-exercer/dpc>
12. BOUVENOT G, JUILLET Y, SAINT-PIERRE A, SERRE M. Les Prescriptions médicamenteuses hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France. Une clarification est indispensable.

- [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/11/Rapport-Hors-AMM-pour-ANM-vs-26-11-18.pdf>
13. Egualé T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, et al. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Intern Med.* janv 2016;176(1):55-63.
  14. Mésusage: Cytotec, Médiator ou Diane 35, la longue liste des médicaments détournés - Sciences et Avenir [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/mesusage-cytotec-mediator-ou-diane-35-la-longue-liste-des-medicaments-detournees\\_25813](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/mesusage-cytotec-mediator-ou-diane-35-la-longue-liste-des-medicaments-detournees_25813)
  15. Maison.P. réunion du comité technique de pharmacovigilance [Internet]. 2016. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/e2b1796c8ce493d2161f266681d516d1.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/e2b1796c8ce493d2161f266681d516d1.pdf)
  16. Le Viagra fête ses 20 ans : d'une découverte fortuite à une révolution sexuelle - Sciences et Avenir [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/sexualite/le-viagra-fete-ses-20-ans-d-une-decouverte-fortuite-a-une-revolution-sexuelle\\_122436](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/sexualite/le-viagra-fete-ses-20-ans-d-une-decouverte-fortuite-a-une-revolution-sexuelle_122436)
  17. LANCRY P, MERCIER A, CLICQ A, CHANDUMONT G. Recommandations Versatis [Internet]. 2014. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/16042014\\_-\\_recommandations\\_sur\\_l\\_utilisation\\_du\\_Versatis.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/16042014_-_recommandations_sur_l_utilisation_du_Versatis.pdf)
  18. Elsevier. Le sentiment d'impasse thérapeutique [Internet]. Elsevier Connect. [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/ifsiinfirmier/le-sentiment-dimpasse-therapeutique>
  19. Gourion D, Spadone C. Utilisation des antipsychotiques à doses élevées. *L'Évolution Psychiatrique.* 1 janv 2002;67(1):184-98.
  20. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 9 novembre 2016 néfopam (chlorhydrate de) [Internet]. 2017. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15490\\_ACUPAN\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15490.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15490_ACUPAN_PIS_RI_Avis2_CT15490.pdf)
  21. VIDAL - Prescription et populations particulières : Médicaments en pédiatrie - Généralités [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/2735/prescription\\_et\\_populations\\_particulieres\\_medicaments\\_en\\_pediatrie/generalites/](https://www.vidal.fr/recommandations/2735/prescription_et_populations_particulieres_medicaments_en_pediatrie/generalites/)
  22. Perraudin M, Coulon S, Willoquet G, Welniarz B. La prescription hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM) en pédopsychiatrie. *L'information psychiatrique.* 5 mars 2018;Volume 94(2):101-7.
  23. Code de la santé publique - Article L5121-12-1. Code de la santé publique.
  24. Les Recommandations Temporaires d'Utilisation : Principes généraux - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0)
  25. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur:

[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)

26. Le Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES) [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/le-contrat-damelioration-de-la-qualite-et-de-lefficiency-des-soins-caques-3>
27. Article 34 - Prescription [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-patients-art-32-55/article-34-prescription>
28. Article 8 - Liberté de prescription [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-generaux-medecins-art-2-31/article-8-liberte-prescription>
29. Qualité de la prise en charge médicamenteuse. Outils pour les établissements de santé [Internet]. 2012. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide\\_qualite\\_de\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_medicamenteuse.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_qualite_de_la_prise_en_charge_medicamenteuse.pdf)
30. Qu'est ce qu'un médicament générique ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0)
31. DGOS ;DGS. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>
32. Gupta SK, Nayak RP. Off-label use of medicine: Perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014;5(2):88-92.
33. VIDAL - Acétylcystéine [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/148/acetylcysteine/>
34. VIDAL - FLUIMUCIL ACETYLCYSTEINE 200 mg glé p sol buv en sachet sans sucre expectorant - Effets indésirables [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/fluimucil\\_acetylcysteine-163850-effets\\_indesirables.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/fluimucil_acetylcysteine-163850-effets_indesirables.htm)
35. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
36. Résumé des caractéristiques du produit - ACETYLCYSTEINE SANDOZ CONSEIL 200 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 oct 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67494823&typedoc=R>
37. N-acétylcystéine [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2011 [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=n\\_acetylcysteine\\_ps](https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=n_acetylcysteine_ps)

38. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest*. juill 2013;144(1):106-18.
39. Stav D, Raz M. Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomized placebo-controlled study. *Chest*. août 2009;136(2):381-6.
40. Oldham JM, Ma S-F, Martinez FJ, Anstrom KJ, Raghu G, Schwartz DA, et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2015;192(12):1475-82.
41. Hu J, Zhang Q, Ren X, Sun Z, Quan Q. Efficacy and safety of acetylcysteine in « non-acetaminophen » acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. oct 2015;39(5):594-9.
42. Lédighen VD. Comment traiter une ascite ? - Traitement du syndrome hépato-rénal. /data/revues/03998320/00280HS2/130/ [Internet]. 29 avr 2008 [cité 5 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/156089>
43. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M, Alberta Kidney Disease Network. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA*. 21 juin 2006;295(23):2765-79.
44. Monti D, Sotgia F, Whitaker-Menezes D, Tuluc M, Birbe R, Berger A, et al. Pilot study demonstrating metabolic and anti-proliferative effects of in vivo anti-oxidant supplementation with N-Acetylcysteine in Breast Cancer. *Semin Oncol*. 2017;44(3):226-32.
45. Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. août 2007;33(5):407-18.
46. Van Schooten FJ, Besaratinia A, Besarati Nia A, De Flora S, D'Agostini F, Izzotti A, et al. Effects of oral administration of N-acetyl-L-cysteine: a multi-biomarker study in smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. févr 2002;11(2):167-75.
47. La NAC (N-acétyl-cystéine) [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/feuilles-info/vitamines-supplements/nac-n-acetyl-cysteine>
48. Fontes LES, Martimbianco ALC, Zanin C, Riera R. N-acetylcysteine as an adjuvant therapy for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 févr 2019;2:CD012357.
49. Yoon H, Lee DH, Jang ES, Kim J, Shin CM, Park YS, et al. Effects of N-acetylcysteine on First-Line Sequential Therapy for Helicobacter pylori Infection: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Gut Liver*. 15 juill 2016;10(4):520-5.
50. Jang S, Bak E-J, Cha J-H. N-acetylcysteine prevents the development of gastritis induced by Helicobacter pylori infection. *J Microbiol*. mai 2017;55(5):396-402.
51. Badawy A, State O, Abdelgawad S. N-Acetyl cysteine and clomiphene citrate for induction of ovulation in polycystic ovary syndrome: a cross-over trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(2):218-22.
52. Hardan AY, Fung LK, Libove RA, Obukhanych TV, Nair S, Herzenberg LA, et al. A randomized controlled pilot trial of oral N-acetylcysteine in children with autism. *Biol Psychiatry*. 1 juin 2012;71(11):956-61.

53. Adair JC, Knoefel JE, Morgan N. Controlled trial of N-acetylcysteine for patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*. 23 oct 2001;57(8):1515-7.
54. Remington R, Chan A, Paskavitz J, Shea TB. Efficacy of a vitamin/nutraceutical formulation for moderate-stage to later-stage Alzheimer's disease: a placebo-controlled pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. mars 2009;24(1):27-33.
55. Martínez-Banaclocha MA. N-acetyl-cysteine in the treatment of Parkinson's disease. What are we waiting for? *Med Hypotheses*. juill 2012;79(1):8-12.
56. Oliver G, Dean O, Camfield D, Blair-West S, Ng C, Berk M, et al. N-acetyl cysteine in the treatment of obsessive compulsive and related disorders: a systematic review. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 30 avr 2015;13(1):12-24.
57. Costa DLC, Diniz JB, Requena G, Joaquim MA, Pittenger C, Bloch MH, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of N-Acetylcysteine Augmentation for Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry*. juill 2017;78(7):e766-73.
58. Grant JE, Odlaug BL, Kim SW. N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. juill 2009;66(7):756-63.
59. Chen AT, Chibnall JT, Nasrallah HA. Placebo-controlled augmentation trials of the antioxidant NAC in schizophrenia: A review. *Ann Clin Psychiatry*. 2016;28(3):190-6.
60. Zheng W, Zhang Q-E, Cai D-B, Yang X-H, Qiu Y, Ungvari GS, et al. N-acetylcysteine for major mental disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(5):391-400.
61. Farokhnia M, Azarkolah A, Adinehfar F, Khodaie-Ardakani M-R, Hosseini S-M-R, Yekehtaz H, et al. N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. déc 2013;36(6):185-92.
62. Rossell SL, Francis PS, Galletly C, Harris A, Siskind D, Berk M, et al. N-acetylcysteine (NAC) in schizophrenia resistant to clozapine: a double blind randomised placebo controlled trial targeting negative symptoms. *BMC Psychiatry*. 15 2016;16(1):320.
63. Fernandes BS, Dean OM, Dodd S, Malhi GS, Berk M. N-Acetylcysteine in depressive symptoms and functionality: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(4):e457-466.
64. Minarini A, Ferrari S, Galletti M, Giambalvo N, Perrone D, Rioli G, et al. N-acetylcysteine in the treatment of psychiatric disorders: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. mars 2017;13(3):279-92.
65. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Costes J-M. *Drogues et dépendances indicateurs et tendances 2002*. Paris: OFDT; 2002.
66. Laqueille X, Liot K. *Addictions : définitions et principes thérapeutiques. L'information psychiatrique*. 2009;Volume 85(7):611-20.
67. Fatséas M, Karila L. *Prise en charge des consommateurs de cocaïne -Recommandations - Version finale [Internet]*. 2010. Disponible sur: <https://www.has->

sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-05/consommation\_de\_cocaine\_-\_recommandations.pdf

68. Addictions [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions>
69. Les addictions [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/le-cerveau-malade-et-ses-maladies-neurologiques/les-addictions/>
70. Pickering G, Deplanque D, Eusebio A, Micallef-Roll J. La voie glutamatergique : aspects physiologiques et pharmacologiques du récepteur NMDA. :11.
71. Frye RE, Berk M. The Therapeutic Use of N-Acetylcysteine (NAC) in Medicine. In: Springer Singapore. 2019.
72. Le glutamate : un nouvel acteur dans la mécanique de l'addiction [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2015 [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/le-glutamate-un-nouvel-acteur-dans-la-mecanique-de-laddiction/20096/>
73. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends in Pharmacological Sciences*. mars 2013;34(3):167-77.
74. Bauzo RM, Kimmel HL, Howell LL. Interactions between the cystine-glutamate transporter enhancer, N-acetyl-L-cysteine, and cocaine on in vivo neurochemistry and behavior in squirrel monkeys. *Pharmacol Biochem Behav*. avr 2012;101(2):288-96.
75. Kupchik YM, Moussawi K, Tang X-C, Wang X, Kalivas BC, Kolokithas R, et al. The effect of N-acetylcysteine in the nucleus accumbens on neurotransmission and relapse to cocaine. *Biol Psychiatry*. 1 juin 2012;71(11):978-86.
76. Mardikian PN, LaRowe SD, Hedden S, Kalivas PW, Malcolm RJ. An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 mars 2007;31(2):389-94.
77. Schulte MHJ, Wiers RW, Boendermaker WJ, Goudriaan AE, van den Brink W, van Deursen DS, et al. Reprint of The effect of N-acetylcysteine and working memory training on cocaine use, craving and inhibition in regular cocaine users: correspondence of lab assessments and Ecological Momentary Assessment. *Addict Behav*. 2018;83:79-86.
78. Levi Bolin B, Alcorn JL, Lile JA, Rush CR, Rayapati AO, Hays LR, et al. N-Acetylcysteine reduces cocaine-cue attentional bias and differentially alters cocaine self-administration based on dosing order. *Drug Alcohol Depend*. 01 2017;178:452-60.
79. LaRowe SD, Myrick H, Hedden S, Mardikian P, Saladin M, McRae A, et al. Is cocaine desire reduced by N-acetylcysteine? *Am J Psychiatry*. juill 2007;164(7):1115-7.
80. N-acetylcysteine normalizes glutamate levels in cocaine-dependent patients: a randomized crossover magnetic resonance spectroscopy study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22549117>
81. LaRowe SD, Kalivas PW, Nicholas JS, Randall PK, Mardikian PN, Malcolm RobertJ. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of N-Acetylcysteine in the Treatment of Cocaine Dependence. *Am J Addict*. 2013;22(5):443-52.

82. Amen SL, Piacentine LB, Ahmad ME, Li S-J, Mantsch JR, Risinger RC, et al. Repeated N-acetyl cysteine reduces cocaine seeking in rodents and craving in cocaine-dependent humans. *Neuropsychopharmacology*. mars 2011;36(4):871-8.
83. Narasimha VL, Shukla L, S. Shyam RP, Kandasamy A, Benegal V. Relative effectiveness of N-acetylcysteine and baclofen as anticraving agents in cannabis dependence – A retrospective study with telephonic follow-up. *Indian J Psychiatry*. 2019;61(3):228-31.
84. Gray KM, Sonne SC, McClure EA, Ghitza UE, Matthews AG, McRae-Clark AL, et al. A randomized placebo-controlled trial of N-acetylcysteine for cannabis use disorder in adults. *Drug Alcohol Depend*. 01 2017;177:249-57.
85. Gray KM, Watson NL, Carpenter MJ, LaRowe SD. N-Acetylcysteine (NAC) in Young Marijuana Users: An Open-Label Pilot Study. *Am J Addict*. 1 mars 2010;19(2):187-9.
86. McClure EA, Sonne SC, Winhusen T, Carroll KM, Ghitza UE, McRae-Clark AL, et al. Achieving Cannabis Cessation - Evaluating N-acetylcysteine Treatment (ACCENT): Design and implementation of a multi-site, randomized controlled study in the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Contemp Clin Trials*. nov 2014;39(2):211-23.
87. Charntikov S, Pittenger ST, Pudiak CM, Bevins RA. The effect of N-acetylcysteine or bupropion on methamphetamine self-administration and methamphetamine-triggered reinstatement of female rats. *Neuropharmacology*. juin 2018;135:487-95.
88. Mousavi S-G, Sharbafchi M-R, Salehi et al M. The Efficacy of N-Acetylcysteine in the Treatment of Methamphetamine Dependence: A Double-blind Controlled, Crossover Study. 2015;18(1):28; 33.
89. Reichel CM, Moussawi K, Do PH, Kalivas PW, See RE. Chronic N-acetylcysteine during abstinence or extinction after cocaine self-administration produces enduring reductions in drug seeking. *J Pharmacol Exp Ther*. mai 2011;337(2):487-93.
90. Zhou W, Kalivas PW. N-acetylcysteine reduces extinction responding and induces enduring reductions in cue- and heroin-induced drug-seeking. *Biol Psychiatry*. 1 févr 2008;63(3):338-40.
91. Grant JE, Odlaug BL, Kim SW. A double-blind, placebo-controlled study of N-acetyl cysteine plus naltrexone for methamphetamine dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*. nov 2010;20(11):823-8.
92. McKetin R, Dean OM, Turner A, Kelly PJ, Quinn B, Lubman DI, et al. A study protocol for the N-ICE trial: A randomised double-blind placebo-controlled study of the safety and efficacy of N-acetyl-cysteine (NAC) as a pharmacotherapy for methamphetamine (“ice”) dependence. *Trials* [Internet]. 4 juin 2019 [cité 2 sept 2019];20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6549263/>
93. Médicaments pour le traitement de la dépendance au cannabis [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: </fr/CD008940/medicaments-pour-le-traitement-de-la-dependance-au-cannabis>
94. Méthamphétamine : conseils cliniques aux professionnels de santé [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/produits-et-usages/drogues-de-synthese/138-methamphetamine--conseils-cliniques-aux-professionnels-de-sante.html>

95. Rapports nationaux - OFDT [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/index.php?cid=182>
96. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67757295&typedoc=R&ref=R0228473.htm>
97. Schmaal L, Veltman DJ, Nederveen A, van den Brink W, Goudriaan AE. N-acetylcysteine normalizes glutamate levels in cocaine-dependent patients: a randomized crossover magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology*. août 2012;37(9):2143-52.
98. Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, DeSantis SM, Kryway E, Hartwell KJ, et al. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry*. août 2012;169(8):805-12.
99. Mousavi SG, Sharbafchi MR, Salehi M, Peykanpour M, Karimian Sichani N, Maracy M. The efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of methamphetamine dependence: a double-blind controlled, crossover study. *Arch Iran Med*. janv 2015;18(1):28-33.

## **Liste des annexes :**

## Annexe I : RCP de la NAC (exemple du Mucomyst®) (98)

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**MUCOMYST 200 mg, poudre pour solution buvable en sachet**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

N-acétylcystéine ..... 200 mg

Excipients : 1 sachet contient 1,29 g de saccharose et 55 mg de sodium.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution buvable.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué en cas d'affection respiratoire récente avec difficulté d'expectoration (difficulté à rejeter en crachant les sécrétions bronchiques).

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 7 ans.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Adultes et enfants de plus de 7 ans : 600 mg par jour, répartis en 3 prises, soit 1 sachet 3 fois par jour (matin, midi et vers 16 h).

##### Mode d'administration

Dissoudre le contenu du sachet dans un demi-verre d'eau.

##### Durée du traitement

La durée d'utilisation est limitée à 5 jours.

#### 4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité à l'acétylcystéine ou à l'un des autres constituants.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Mises en garde spéciales

Les toux productives, qui représentent un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire, sont à respecter.

L'association d'un mucolytique avec un antitussif et/ou une substance asséchant les sécrétions (atropiniques) est irrationnelle.

Il existe un risque de sécrétions bronchiques excessives pouvant conduire à l'encombrement bronchique.

MUCOMYST 200 mg, poudre pour solution buvable en sachet est à utiliser avec prudence chez les sujets ayant des antécédents asthmatiques ou de bronchospasmes.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

## **Précautions d'emploi**

La prudence est recommandée chez les sujets atteints d'ulcères gastroduodénaux.  
Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 55 mg de sodium par sachet. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

### **4.6. Grossesse et allaitement**

#### ***Grossesse***

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence de données cliniques disponibles, par précaution, on évitera l'administration de ce produit pendant la grossesse.

#### ***Allaitement***

Il est possible d'allaiter en cas de traitement par ce médicament.

### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

### **4.8. Effets indésirables**

Possibilité de phénomènes d'intolérance digestive (gastralgies, nausées, diarrhées, stomatite). Il est alors conseillé de réduire la dose.

Possibilité de bronchospasme.

Possibilité de réactions d'hypersensibilité avec possibilité de choc anaphylactique, angioedème, rashes cutanés.

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées avec les formes injectables d'acétylcystéine.

### **4.9. Surdosage**

Sans objet.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

#### **MUCOLYTIQUE (R: Système Respiratoire).**

L'acétylcystéine est un mucomodificateur de type mucolytique. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus, vraisemblablement en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines, et favorise ainsi l'expectoration.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

L'acétylcystéine est rapidement résorbée ; le pic de concentration plasmatique est atteint en une heure, après administration orale de 200 à 600 mg.

La biodisponibilité est de l'ordre de 4 à 10 % de la dose administrée, vraisemblablement par métabolisme intraluminal et effet de premier passage hépatique important. Elle est métabolisée en plusieurs dérivés oxydés. Sa demi-vie est de 2 heures. La clairance rénale intervient pour 30 % environ dans la clairance totale.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Glycine, citrate de sodium desséché, pulvéscence de mandarine, arôme orange (contient notamment du saccharose), saccharine sodique, bêta-carotène 1 % CWS (bêta-carotène, gomme arabique, saccharose, dextrines, graisses alimentaires,  $\alpha$ -tocophérol, acide ascorbique), saccharose.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

2 g en sachet (Papier/Aluminium/Polyéthylène). Boîte de 12, 15, 18 ou 30 sachets.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **BRISTOL-MYERS SQUIBB**

3, RUE JOSEPH MONIER  
92500 RUEIL-MALMAISON

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 329 165-3 ou 34009 329 165 3 5: 2 g de poudre en (Papier/Aluminium/Polyéthylène). Boîte de 12 sachets.
- 340 651-8 ou 34009 340 651 8 7: 2 g de poudre en sachet (Papier/Aluminium/Polyéthylène). Boîte de 18 sachets.
- 343 346-1 ou 34009 343 346 1 0: 2 g de poudre en sachet (Papier/Aluminium/Polyéthylène). Boîte de 15 sachets.
- 326 883-2 ou 34009 326 883 2 6: 2 g en sachet (papier, aluminium, polyéthylène). Boîte de 30 sachets.

**Annexe II : prescription hors AMM de la NAC**

<b>Sphère respiratoire :</b>	
<b>BPCO</b>	<p>↘ Nb et durée des exacerbations aiguës ↗ endurance lors effort physique</p>
<b>Fibrose pulmonaire idiopathique</b>	Résultats significatifs selon le génotype
<b>Sphère hépato-rénale :</b>	
<b>Hépatite aigue</b>	↗ survie après hépatite aigue
<b>Syndrome hépato-rénal</b>	↗ clairance de la créatinine, ↘ créatinine sérique, de la diurèse et natriurèse
<b>Néphroprotecteur</b>	↘ vasoconstriction rénale induite par les PCI
<b>Action comme antinéoplasique :</b>	
<b>Cancer du sein</b>	↘ prolifération cellulaire du carcinome mammaire
<b>Cancer du colon</b>	Protection contre le cancer du côlon chez des patients ayant des polypes intestinaux
<b>Cancers liés au tabac</b>	Protection contre les cancers liés au tabac
<b>Action comme anti-infectieux :</b>	
<b>Infection par le VIH</b>	↘ taux de virus sanguin
<b>Infection par Helicobacter Pylori</b>	Non significatif si infection avérée, ↘ prolifération bactérienne si infection légère ou asymptomatique
<b>Sphère reproductive :</b>	
<b>Infertilité</b>	Stimule l'ovulation en cas d'ovaires polykystiques (en association avec antiestrogènes)
<b>Sphère cérébrale :</b>	
<b>Autisme</b>	↘ de l'irritabilité
<b>Alzheimer</b>	↗ performance cognitive, ↗ durée apparition de la démence

<b>Parkinson</b>	↘ dégradation neuronale dopaminergique
<b>TOC</b>	Peu significatif sur les symptômes, ↘ anxiété associée
<b>Trichotillomanie</b>	↘ symptômes après 9 sem. de traitement
<b>Schizophrénie</b>	↘ symptômes négatifs et généraux (associé à antipsychotique)
<b>Trouble bipolaire/dépression</b>	Peu significatif sur l'amélioration des symptômes dépressifs
<b>Addiction</b>	Objet de notre étude

*BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive.*

*Nb = nombre.*

*PCI = produit de contraste iodé.*

*Sem. = semaine.*

*TOC = trouble obsessionnel compulsif.*

*VIH = virus de l'immunodéficience humaine.*

*↗ = augmentation.*

*↘ = diminution.*

## 9.1 Gestion du syndrome de sevrage

### ► N-acétylcystéine (pas d'AMM dans cette indication)

La N-acétylcystéine peut être utilisée hors AMM pour un sevrage thérapeutique, en ambulatoire ou hospitalier, chez des patients dépendants (chlorhydrate de cocaïne ou cocaïne base), sauf chez la femme enceinte dépendante. Une réduction modérée du syndrome de sevrage et du *craving* est constatée (grade C).

La posologie proposée est de 1 200 mg/j (en 3 prises) pendant 21 jours. Elle peut être augmentée à 2 400 mg/j voire 3 600 mg/j. Il est nécessaire d'évaluer cliniquement la réduction des symptômes de sevrage et du *craving*.

La prescription de la N-acétylcystéine n'est pas recommandée en cas :

- d'hypersensibilité à l'un des constituants ;
- d'intolérance au fructose ;
- de déficit en sucrase-isomaltase ;
- de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ;
- de déficit en lactase ;
- d'intolérance génétique au galactose.

L'ensemble des effets indésirables de ce médicament est intégralement répertorié dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- douleurs épigastriques ;
- nausées ;
- diarrhée ;
- prurit ;
- céphalées.

**Annexe IV : résumé des études de la NAC, chez l'homme, dans le sevrage de drogues illicites.**

Etude	Type étude	Objectif	NB participant	Traitement	Résultat
<b>Cocaïne</b>					
<i>Mardikian et al. (2007)<sup>(78)</sup></i>	Ouvert	Evaluer innocuité de la NAC	23	1,2 à 3,6g /j 4 sem.	↘ significative consommation
<i>LaRowe et al. (2007)<sup>(79)</sup></i>	Croisée, randomisée, double aveugle	↘ réactivité aux signaux liés à la cocaïne	15 (non volontaires pour traitement)	1,2 g/j 3 jours.	↘ intérêt porté à la cocaïne
<i>Schmaal et al. (2012)<sup>(97)</sup></i>	Croisée, randomisée, ouvert	Etudier modification glutamatergique dans le cortex cingulaire antérieur après une dose de NAC	8 dépendants, 14 témoins sains	2,4 g 1 dose	↘ taux de glutamate dans cortex cingulaire antérieur
<i>Shelley et al. (2011)<sup>(84)</sup></i>	Simple aveugle, contrôlée	Efficacité NAC dans le traitement de la dépendance	6	1,2 à 2,4g /j 4 jours	↘ significative état de manque
<i>LaRowe et al. (2013)<sup>(81)</sup></i>	Contrôlée, double aveugle	Efficacité de la NAC pour ↘ consommation de cocaïne et l'état de manque	111	2,4g /j 8 sem.	↘ état de manque, ↗ du délai avant rechute (surtout si déjà abstinents)
<i>Schulte et al. (2018)<sup>(77)</sup></i>	Randomisée, contrôlée, en double aveugle	↘ consommation, et l'état de manque	24	2,4g /j 25 jours	↘ des troubles liés à la consommation de cocaïne et des tests urinaires positifs. Aucun effet sur l'état de manque
<i>Levi Bolin et al. (2017)<sup>(78)</sup></i>	Croisée, contrôlée, double aveugle	↘ des stimuli induit par la cocaïne, de la consommation. Prévention des rechutes	14	2,4g /j	↘ des stimuli induits par la cocaïne, plutôt favorable pour prévenir les rechutes
<b>Cannabis</b>					
<i>Venkata Lakshmi Narasimha et al. (2019)<sup>(83)</sup></i>	Rétrospective avec suivi téléphonique	Effet de médicament « anticraving » (Baclofène et NAC)	18	1,8 g + PEC psychosociale	↗ significative abstinence

<i>Gray et al.(2017)<sup>(84)</sup></i>	Randomisée, contrôlée	Efficacité de la NAC sur la dépendance au cannabis chez l'adulte	302	2,4g /j 12 sem.	Non significatif sur l'abstinence
<i>Gray et al.(2012)<sup>(98)</sup></i>	Randomisée, contrôlée, double aveugle	NAC comme nouveau traitement du sevrage en cannabis chez des adolescents	116 adolescents	2,4g /j 8 sem.	Non significatif sur l'abstinence. ↗ NB de test urinaire négatif
<i>Erina et al.(2014)<sup>(86)</sup></i>	Randomisée, contrôlée, double aveugle	Efficacité de la NAC sur l'abstinence	300	2,4 g /j 12 sem.	<i>Non publié</i>
<i>Gray et al.(2010)<sup>(85)</sup></i>	Ouvert	Efficacité de la NAC chez des jeunes dépendants au cannabis	24	2,4g /j 4 sem.	Pas de ∇ significative de consommation ni de ∇ de test urinaire positif
<b>Méthamphétamine</b>					
<i>Mousavi et al.(2015)<sup>(99)</sup></i>	Croisée, contrôlée, double aveugle	Suppression du craving à la méthamphétamine	32 (23 ont fini l'étude)	1,2g /j 8 sem.	∇ significative du craving dans le groupe NAC
<i>Rebecca Mc Ketin (2019)<sup>(92)</sup></i>	Randomisée, contrôlée	∇ consommation	180	2,4g /j 12 sem.	Non publié
<i>Grant et al.(2010)<sup>(91)</sup></i>	Randomisée, contrôlée, double aveugle	Efficacité de la NAC+Naltrexone dans le traitement de la dépendance à la méthamphétamine	31	NAC (0,6 à 2,4) + Naltrexone (50 à 200mg) 8 sem.	Pas de ≠ significative sur le craving ni sur résultat des tests urinaires

*Nb = nombre.*

*PEC = prise en charge.*

*Sem. = semaine.*

### Définitions relatives aux études scientifiques :

**Etude ouverte :** c'est une étude où le patient et l'investigateur connaissent le traitement reçu par le patient à la différence d'une étude à double insu (ou double aveugle) où le patient et l'investigateur ne connaissent pas le traitement reçu par le patient.

**Etude croisée :** les patients sont divisés en deux groupes et reçoivent successivement le traitement A puis B ou B puis A. Ils sont randomisés sur l'ordre des traitements reçus.

**Etude randomisée :** les patients sont séparés au hasard entre les groupes de l'étude par tirage au sort.

**Etude contrôlée par placebo** : le groupe qui reçoit le nouveau traitement est comparé à un groupe contrôle (ou témoin) qui, dans ce cas, reçoit un placebo.

**Une étude rétrospective** se déroule après que les événements étudiés soient terminés (par exemple étude de dossiers médicaux de patients déjà sortis d'hospitalisation), à l'inverse une **étude prospective** se déroule en même temps que les événements ont lieu.

Annexe V : fiche de recueil des données de l'étude :

**Grille de recueil**  
**Utilisation de la N acétylcystéine dans le sevrage des drogues illicites**

N° grille : \_\_\_\_\_

Nom d'établissement :  CHU Clermont-Ferrand  CH Clementel

➤ Profil du patient :

1- Age : ..... 2- Sexe :  H  F

3- Niveau éducatif :  primaire  secondaire  universitaire  plus élevé

4- Revenu :  avec  sans 5- Logement :  avec  sans

6- Pathologie psychiatrique associée :

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <input type="radio"/> Dépression                 | <input type="radio"/> Trouble obsessionnel compulsif | <input type="radio"/> Anxiété généralisée                    |
| <input type="radio"/> Dysthymie                  | <input type="radio"/> Stress post traumatique        | <input type="radio"/> Trouble de la personnalité antisociale |
| <input type="radio"/> Trouble panique            | <input type="radio"/> Trouble psychotique            | <input type="radio"/> Addiction multiple                     |
| <input type="radio"/> Agoraphobie/phobie sociale | <input type="radio"/> Anorexie, boulimie             | <input type="radio"/> Autres. Préciser : .....               |

➤ Diagnostic de l'addiction :

7- A quel produit :  cannabis  cocaïne  autre : .....

8- Date du diagnostic : ..... 9- Nombre d'hospitalisation : .....

10- Date du début de sevrage : .....

11- Traitement de 1<sup>ère</sup> intention :

- |  |  |                                     |
|--|--|-------------------------------------|
| <input type="radio"/> Traitement substitutif (nicotinique ou opiacé) | <input type="radio"/> Neuroleptiques   | <input type="radio"/> Autre : ..... |
| <input type="radio"/> Benzodiazépines                                | <input type="radio"/> Antiépileptiques |                                     |
| <input type="radio"/> Antidépresseurs                                | <input type="radio"/> Normothymique    |                                     |

➤ Données concernant le traitement par N-acétylcystéine (NAC) :

12- Date de 1<sup>ère</sup> prescription : ..... 13- Motif de prescription : .....

Pour chaque épisode de traitement par NAC :

	Episode 1	Episode 2	Episode 3
14. Date prescription			
15. Posologie			
16. Durée de tt			
17. Rechute	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
18. Qualification de la rechute	<input type="radio"/> Bilan urinaire positif <input type="radio"/> Réhospitalisation <input type="radio"/> Ne sais pas	<input type="radio"/> Bilan urinaire positif <input type="radio"/> Réhospitalisation <input type="radio"/> Ne sais pas	<input type="radio"/> Bilan urinaire positif <input type="radio"/> Réhospitalisation <input type="radio"/> Ne sais pas
19. Efficacité	<input type="radio"/> Diminution des ré hospitalisations <input type="radio"/> Négativisation du bilan urinaire	<input type="radio"/> Diminution des réhospitalisations	<input type="radio"/> Diminution des réhospitalisations

		<input type="radio"/> Négativation du bilan urinaire	<input type="radio"/> Négativation du bilan urinaire
<i>20. Tolérance</i>	<input type="radio"/> Troubles digestifs <input type="radio"/> Réaction allergique <input type="radio"/> Céphalée <input type="radio"/> Acouphène <input type="radio"/> Tachycardie <input type="radio"/> Bronchospasme/dyspnée <input type="radio"/> Fièvre <input type="radio"/> Diminution tension artérielle <input type="radio"/> Bonne tolérance <input type="radio"/> Autres :.....	<input type="radio"/> Troubles digestifs <input type="radio"/> Réaction allergique <input type="radio"/> Céphalée <input type="radio"/> Acouphène <input type="radio"/> Tachycardie <input type="radio"/> Bronchospasme/dyspnée <input type="radio"/> Fièvre <input type="radio"/> Diminution tension artérielle <input type="radio"/> Bonne tolérance Autres :.....	<input type="radio"/> Troubles digestifs <input type="radio"/> Réaction allergique <input type="radio"/> Céphalée <input type="radio"/> Acouphène <input type="radio"/> Tachycardie <input type="radio"/> Bronchospasme/dyspnée <input type="radio"/> Fièvre <input type="radio"/> Diminution tension artérielle <input type="radio"/> Bonne tolérance Autres :.....

## Annexe VI : Synthèse des pratiques de prescription de NAC :

### Synthèse des pratiques de prescription de NAC :

#### ➤ Profil du patient :

- Trentaine d'année en moyenne.
- **Sans** revenus, **avec** logement.
- **Pathologies associées** les plus fréquentes : dépression, dysthymie.
- **Drogues consommées** : souvent en association, principalement cannabis, suivi successivement par l'alcool, la cocaïne et l'héroïne.
- **Age de début des consommations** : adolescence (environ 18 ans).
- **Durée de la dépendance** avant instauration de la NAC : environ 16 ans.
- **Traitements associés à la NAC** : substitution nicotinique, benzodiazépine, neuroleptique (dont Nozinan<sup>®</sup>, Tercian<sup>®</sup>, Loxapac<sup>®</sup>), antidépresseur, antiépileptique.

#### ➤ Traitement par NAC :

- **Indication** : sevrage cannabis ou cocaïne ou les deux associés (diminution du craving, aide au maintien de l'abstinence).
- **Délai d'instauration** après le début de l'hospitalisation : peut être mise en place dès l'entrée.
- **Durée du traitement** : 45 jours en moyenne (peu d'effet rémanent après arrêt).
- **Posologie initiale** : 200 milligrammes trois fois par jour, à augmenter de 200 en 200 milligrammes.
- **Posologie quotidienne** moyenne : 1 800 milligrammes (maximale 3600 milligrammes)
- **Délai avant augmentation** de posologie : souvent de 3 à 7 jours.
- **Intolérance digestive** observée parfois à partir de 1 800 milligrammes voire 2 400 milligrammes par jour.

-

## **Serment de Galien :**

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

## **Résumé :**

Pour qu'un médicament soit commercialisé, en France, il doit bénéficier d'une AMM, afin de garantir son utilisation en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité.

Dans certaines conditions, une utilisation en dehors de ce champ légal peut être envisagée.

La responsabilité du prescripteur et du pharmacien est alors engagée. Le patient doit alors être informé des bénéfices et des risques potentiellement encourus. Ces pratiques, lorsqu'elles sont identifiées, permettent parfois de faire évoluer les connaissances puis les habitudes de prescription.

La N-acétylcystéine, choisie dans cette étude, en est un exemple. Elle est utilisée hors AMM dans le sevrage en drogues illicites. Même si son utilisation s'avère nécessaire chez certains patients en absence d'autres alternatives thérapeutiques, sa prescription doit être encadrée et protocolisée, en attendant les résultats des études randomisées plus élargies.

Il est également important de mener des études sur d'autres molécules impliquant le même mécanisme d'addiction (circuit de la dopamine), sachant que la prise en charge des pathologies addictives est complexe et peut dépendre de plusieurs facteurs propres à chaque patient (âge de début de consommation, contexte, milieu social...).

## **Mots clés :**

Utilisation hors AMM, acétylcystéine, addiction, drogue illicite.

