



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques
Service de l'évaluation et de la surveillance du risque
et de l'information sur le médicament
Département Stupéfiants et Psychotropes
Unité Addictovigilance

ADDENDUM
au compte rendu de la Commission nationale
des stupéfiants et des psychotropes du 22 octobre 2009

**POINT SUR LE POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE DE
LA TRIMÉBUTINE DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE
D'EXONÉRATION DE LA SPÉCIALITÉ DÉBRICALM® (trimébutine)**

Le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) de Montpellier présente un point sur le potentiel d'abus et de dépendance de la trimébutine dans le cadre d'une demande faite par le laboratoire Pfizer qui sollicite l'exonération de la liste II des substances vénéneuses pour la spécialité Débricalm® 100 mg, comprimé pelliculé, conditionnée en boîte de 20 comprimés.

I. Contexte de la demande d'exonération

Le maléate de trimébutine fait partie des substances actives antispasmodiques les plus couramment prescrites en France pour le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif.

Il est actuellement inscrit sur la liste II des substances vénéneuses. Ainsi, les spécialités contenant du maléate de trimébutine sont également inscrites sur la liste II des substances vénéneuses et ne sont délivrées que sur ordonnance.

A/ La spécialité Débricalm®

La spécialité Débricalm® est actuellement commercialisée par le laboratoire Pfizer, sous forme de comprimés pelliculés en boîtes de 30 comprimés dosés à 100 mg.

Les indications actuelles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du Débricalm® sont :

- Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires,
- Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit, de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux.

La posologie usuelle est de 1 comprimé à 100 mg, 3 fois par jour. Exceptionnellement, la posologie peut être augmentée jusqu'à 6 comprimés par jour.

B/ La demande d'exonération

Le dossier de demande d'exonération concerne le maléate de trimébutine pour la présentation Débricalm®, 100 mg en boîte de 20 comprimés. Chaque boîte contiendrait donc 2 g de maléate de trimébutine par boîte.

Ce médicament serait indiqué dans le « *traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires* ».

La posologie recommandée serait de 100 mg et exceptionnellement 200 mg par unité de prise, 3 fois par jour. La durée de traitement recommandée serait de 3 jours ; en l'absence de signes d'alerte, la durée maximale d'utilisation serait de 7 jours.

Selon le laboratoire, cette présentation répond aux critères détaillés dans l'avis aux fabricants du 27 mai 2005 concernant les demandes d'AMM des médicaments de prescription médicale facultative (PMF) :

- a) L'indication revendiquée qui concerne des troubles sans gravité, et relevant d'une prise en charge autonome par le patient, a été reconnue comme indication relevant d'une PMF. Un traitement utilisé dans cette indication, le phloroglucinol, est déjà disponible en PMF.
- b) Les données de la littérature et de pharmacovigilance démontrent un bon rapport efficacité/sécurité pour le maléate de trimébutine qui a déjà été délisté au Portugal en 2008.
- c) Le conditionnement proposé en boîte de 20 comprimés est adapté à la posologie et à la durée prévue dans ce cadre.
- d) L'information donnée dans la notice a été adaptée au patient pour lui permettre de juger de l'opportunité du traitement, de comprendre son mode d'utilisation et de connaître les signes de survenue devant l'inciter à demander l'avis d'un médecin. Cette information destinée au patient contient également des conseils d'éducation sanitaire.

II. Pharmacologie de la trimébutine

1. Pharmacodynamie de la trimébutine

La trimébutine est un agoniste enképhalinergique. Elle présente également une affinité pour les récepteurs opioïdes μ , δ et κ . Son métabolite possède une plus grande affinité pour le récepteur μ que pour les récepteurs δ et κ .

Les effets de la trimébutine sur le tractus digestif s'exercent par la stimulation des récepteurs opioïdes et la libération de peptides gastro-intestinaux.

2. Pharmacocinétique

Après administration orale chez l'Homme, la résorption gastro-intestinale est pratiquement totale, 94% de la dose étant retrouvée dans les urines sous forme de métabolites. La trimébutine subit un effet de premier passage hépatique important et un cycle entérohépatique.

La distribution de la trimébutine et ses métabolites est essentiellement digestive. Une petite partie de la trimébutine passe la barrière hémato-encéphalique.

III. Toxicologie

- Toxicité aiguë : des études menées chez l'Animal (Souris, Rat, Lapin) ont montré qu'après administration par voie orale, la toxicité aiguë est faible.
- Toxicité chronique (après administrations par voie orale) : les doses sans effet sont de 30,8 et 23,1 mg/kg/jour respectivement chez le Rat et le Chien.

Les principaux effets observés lors des études de toxicité chronique sont une légère atteinte hépatique chez le Rat et une diminution de la croissance pondérale, une apathie, une faiblesse généralisée et des tremblements chez le Chien.

IV. Données cliniques

Les troubles fonctionnels intestinaux constituant une pathologie chronique, l'évaluation du maléate de trimébutine au cours des études cliniques a donc généralement porté au minimum sur 2 à 4 semaines de traitement, le plus souvent sans évaluation intermédiaire retrouvée.

Toutefois, l'utilisation de la trimébutine en prescription médicale facultative portera sur les épisodes aigus de cette pathologie, donc sur des périodes plus courtes (la notice recommandera 3 jours et en l'absence de tout symptôme d'alerte, 7 jours au maximum).

V. Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la trimébutine

Une première évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la trimébutine injectable a été réalisée en 1995 par les CEIP de Montpellier et Marseille en raison d'observations de déviation d'utilisation de cette molécule.

Les premiers cas d'abus et de dépendance ont été décrits chez des infirmières, chez lesquelles du Débridat® comprimé, puis injectable a été prescrit pour le traitement de colopathies fonctionnelles. Le médicament a été détourné de son utilisation avec des quantités injectées par voie intraveineuse (IV) très importantes (jusqu'à 80 ampoules/jour).

En 2004, l'application de nouvelles dispositions issues du décret "rétrocession" (décret n°2004-546 paru le 12 juillet 2004) a impliqué pour les laboratoires concernés de mettre à disposition des patients ambulatoires, les médicaments non réservés à l'usage hospitalier :

- soit auprès des pharmacies de ville, par le biais d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ;
- soit auprès des pharmacies hospitalières, par le biais d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments rétrocédables.

En octobre 2004, le laboratoire Pfizer a déposé une demande d'inscription sur la liste des médicaments rétrocédables pour sa spécialité Débridat® 50 mg/ 5 ml, solution injectable, considérant que la seule présentation disponible n'était pas adaptée à une mise à disposition en officine (boîtes de 25 ampoules, conservation entre 2 et 8 degrés).

Compte-tenu des observations de dépendance et d'abus recensées avec cette spécialité, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes avait émis un avis favorable à l'inscription du Débridat® 50 mg/ 5 ml, solution injectable sur la liste des médicaments rétrocédables par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

C/ Données de pharmacodépendance et de pharmacovigilance

Entre 1993 et septembre 2009, les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance ont recueilli :

- 13 observations d'abus et/ou de dépendance sous trimébutine :
 - o 11 concernent le Débridat® (trimébutine) injectable. Il s'agit de 4 hommes et 7 femmes. Leur moyenne d'âge est de 32 ans. Les doses consommées vont de 10 ampoules (500 mg) à 86 ampoules (4,3 grammes) par jour. Dans 4 cas, le Débridat® avait été

initialement prescrit pour des colopathies et dans 1 cas pour le traitement des douleurs liées à un syndrome de sevrage à l'héroïne.

- 2 impliquent la forme comprimé.

La première observation concerne un homme de 30 ans, toxicomane (cannabis, codéine et flunitrazépam) qui a reçu une prescription de Débridat® pour soulager les douleurs abdominales lors d'une tentative de sevrage. Depuis, il a développé une pharmacodépendance au Débridat® (2 boîtes par jour soit l'équivalent de 6 grammes de trimébutine) et est redevenu dépendant au Néocodion®.

La seconde observation concerne une patiente de 38 ans suivie pour une maladie de Crohn. Traitée par Débridat® comprimés depuis 2 à 3 ans, elle a rapidement augmenté sa consommation qui est actuellement de 30 comprimés par jour. La patiente a arrêté 15 jours sans difficultés mais a décrit un phénomène de « craving » important. Un sevrage lui a été proposé.

- 8 notifications d'intoxication médicamenteuse volontaire

Les données de l'enquête OSIAP (Ordonnances suspectes, Indicateurs d'abus possible) recensent 6 observations avec la trimébutine, depuis 2005. Il s'agit de 5 femmes et 1 homme, dont l'âge moyen est de 42,33 ans (24 à 63 ans). Le patient est connu de la pharmacie dans tous les cas. L'ordonnance présentée est simple dans 3 cas et sécurisée dans 3 autres cas. Le Débridat® est mentionné dans 5 cas et la trimébutine dans 1 cas. Les critères de suspicion ont été les suivants : modification de la posologie ou de la durée du traitement dans 2 cas, rajout d'un médicament dans 3 cas, quantité inadéquate dans 1 cas, fautes d'orthographe dans 1 cas, écriture différente dans 5 cas.

Aucune fiche concernant la trimébutine n'a été enregistrée depuis 1999 dans le cadre de l'enquête OPPIDUM (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse).

Enfin, la littérature recense deux observations d'abus avec le Débridat® injectable, datant toutes deux de 1994. Depuis cette date, aucune autre publication n'est parue sur ce sujet.

Conclusions du Rapporteur

Il n'existe pas de véritable signal d'abus et/ou de détournement d'utilisation de trimébutine. Seules quelques observations de cas de dépendance ont été recensées et concernent essentiellement des cas de détournement de la forme injectable.

La molécule semble bien tolérée et il n'existe pas de publication récente concernant un mésusage éventuel de cette molécule.

Cependant, l'intérêt de cette molécule en prescription médicale facultative peut être discuté et le nombre de comprimés par boîtes n'apparaît pas justifié par rapport à la durée de traitement. Par ailleurs, l'exonération du Débricalm® pourrait favoriser l'apparition d'un mésusage. Enfin, se pose la question de la possibilité de dissoudre les comprimés.

Avis de la Commission

Au regard du faible nombre de cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné de la trimébutine sous forme de comprimé, la spécialité Débricalm® 100 mg présentée en boîte de 20 comprimés pelliculés ne semble pas représenter un risque majeur d'abus ou de dépendance.

La Commission a émis un avis favorable, à l'unanimité des membres présents moins 1 voix contre, à l'exonération de la réglementation des substances vénéneuses pour la spécialité Débricalm® (trimébutine) 100 mg, comprimé pelliculé, conditionnée en boîte de 20 comprimés dans l'indication « traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires ».

Elle souhaite cependant que cette spécialité ne soit pas en libre accès dans les pharmacies d'officine.

Enfin, elle recommande la mise en place par le laboratoire d'un suivi d'utilisation.