

1^{er} septembre 2021

Analgésiques non opioïdes (codes ATC M01A et N02B)

Rapport public sur les risques de sous-alimentation en analgésiques non opioïdes de codes ATC N02B et M01A

Table des matières

1	Résumé	3
2	Objectif	3
3	Analyse.....	3
3.1	Contexte	3
3.2	Procédure	4
4	Analgésiques non opioïdes : introduction	7
5	AINS, paracétamol et métamizole.....	7
5.1	AINS	7
5.2	Paracétamol et métamizole	8
5.3	AINS, paracétamol et métamizole : nécessité médicale	8
5.4	Situation en matière d'approvisionnement	10
5.5	Génériques	12
5.6	Substitution thérapeutique.....	14
5.7	Analyse de la chaîne d'approvisionnement.....	17
5.8	Couverture de stock moyenne.....	17
5.9	Conclusions	17
6	Acide acétylsalicylique pour la voie parentérale	17
6.1	Utilisation et consommateurs	17
6.2	Situation en matière d'approvisionnement	17
6.3	Génériques	17
6.4	Substitution thérapeutique.....	18
6.5	Analyse de la chaîne d'approvisionnement.....	18
6.6	Couverture de stock moyenne.....	18
6.7	Conclusions	18
7	Ziconotide.....	18
7.1	Utilisation et consommateurs	18
7.2	Situation en matière d'approvisionnement	18
7.3	Génériques	18
7.4	Substitution thérapeutique.....	18
7.5	Analyse de la chaîne d'approvisionnement.....	19
7.6	Couverture de stock moyenne.....	19
7.7	Conclusions	19
8	Méthoxyflurane.....	19
8.1	Utilisation et consommateurs	19
8.2	Situation en matière d'approvisionnement	19
8.3	Génériques	19
8.4	Substitution thérapeutique.....	19
8.5	Analyse de la chaîne d'approvisionnement.....	19
8.6	Couverture de stock moyenne.....	20
8.7	Conclusions	20
9	Récapitulatif.....	20

1 Résumé

Dans le cadre de ce rapport, une sélection des principaux principes actifs relevant de la catégorie des analgésiques non opioïdes de codes ATC N02B et M01A a été effectuée en amont, suivie d'une analyse sous l'angle de la nécessité médicale et du risque de sous-approvisionnement. Sur la base des résultats de l'analyse, une demande a été déposée en vue de soumettre les médicaments correspondant aux codes ATC énumérés dans le tableau 1 à l'obligation de notifier.

Tableau 1 : Aperçu des codes ATC pour lesquels l'obligation de notifier est recommandée

Code ATC	Principe actif	Sélection de médicaments commercialisés en 2021
N02BB02 (formes parentérales)	Métamizole sodique	Minalgine® solution injectable Novalgin® solution injectable Novaminsulfon Sintetica
N02BE01 (formes parentérales)	Paracétamol	Paracetamol Fresenius Paracetamol Fresenius enfant Perfalgan® solution pour perfusion Paracetamol Sintetica
M01AB05 (formes parentérales)	Diclofénac	Diclofénac-Mepha solution injectable (37,5 mg/ml) Flector® seringues préremplies Voltarène® solution injectable Grofenac® solution injectable Ecofénac® solution injectable/solution concentrée pour perfusion
M01AB15 (formes parentérales)	Kétorolac	Tora-dol® solution injectable
M01AE17 (formes parentérales)	Dexkétoprofène	Ketesse® solution injectable

Une demande a été en outre déposée afin de soumettre les médicaments pour la voie parentérale classés N02BA01 selon la classification ATC (Aspégic Inject®) à **l'obligation de notifier et à l'obligation de stocker**.

2 Objectif

L'approvisionnement en analgésiques non opioïdes (codes ATC N02B et M01B) est évalué dans le cadre du mandat de l'AEP visant à garantir l'approvisionnement en biens et services vitaux.

3 Analyse

3.1 Contexte

Les analgésiques sont cruciaux pour le traitement symptomatique de bon nombre de pathologies douloureuses, d'où l'importance de procéder à une analyse détaillée des risques de sous-approvisionnement les concernant. Ce rapport évalue principalement la nécessité médicale (*medical need*) des principes actifs non opioïdes à effet analgésique et la sécurité de leur approvisionnement. Sont concrètement concernés les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le paracétamol et le métamizole. Les principes actifs qui, en plus d'avoir des propriétés analgésiques, exercent une action dépressive sur le système nerveux central, tels que certains antidépresseurs et antiépileptiques – également appelés coanalgésiques – ont été écartés de l'analyse. Quant aux analgésiques opioïdes, ils ont déjà fait l'objet d'un rapport en 2020.

Dans le contexte de la pandémie de COVID-19, des pénuries temporaires de certains AINS et de médicaments à base de paracétamol, notamment, sont survenues en mars 2020 suite à l'explosion de la demande en antalgiques pour les enfants et les adultes, due en première ligne à des comportements

d'achat irrationnels. L'ordonnance sur la restriction à la remise de médicaments (RS 531.215.33), édictée le 18 mars 2020¹, a limité la vente des médicaments concernés à un emballage par client, ce qui a permis une rapide stabilisation du marché. Par ailleurs, la circulation, début 2020, de fausses informations suggérant un lien entre l'administration d'ibuprofène et le développement de formes graves du COVID-19² a vraisemblablement contribué au recul des ventes de certains médicaments à base de ce principe actif. Les chiffres de vente des médicaments composés de paracétamol et d'ibuprofène au printemps 2020 montrent clairement que la disponibilité des médicaments en Suisse n'est pas uniquement soumise aux risques rationnels évalués dans le cadre de nos analyses, mais peut aussi être affectée par des comportements d'achat irrationnels adoptés par de larges pans de la population.

3.2 Procédure

Les codes ATC N02B et M01A comprennent 27 principes actifs et associations de principes actifs à effet analgésique, qui entrent dans la composition de quelque 440 emballages de médicaments proposés à la vente. Puisqu'il ne serait pas pragmatique d'effectuer une analyse exhaustive des chaînes d'approvisionnement de l'ensemble des médicaments concernés, une sélection des principes actifs les plus importants a été faite en amont.

Dans un premier temps, tous les médicaments commercialisés de codes ATC N02B et M01A ont été recensés. La quantité de principe actif par emballage a été calculée, puis divisée par la *defined daily dose* (DDD, littéralement, dose journalière définie) répertoriée dans la base de données de l'OMS³, afin d'obtenir le nombre théorique de jours de traitement par emballage ([quantité de principe actif] / [DDD]). Le nombre de jours de traitement a été ensuite multiplié par le nombre d'emballages achetés en 2019 (cf. formule 1).

Formule 1 : Calcul du nombre théorique de jours de traitement par an

$$n \text{ jours de traitement par an} = \frac{\text{quantité de principe actif par emb. [mg]}}{\text{DDD [mg]}} * n \text{ emb. achetés en 2019}$$

S'agissant du méthoxyflurane (code ATC N02BG09) et des cannabinoïdes (code ATC N02BG10), pour lesquels il n'existe pas de DDD, le calcul a été réalisé sur la base des dosages figurant dans la notice d'information professionnelle. Concrètement, le dosage standard de 3 ml pour une antalgie de 25 à 30 minutes et la dose journalière d'une pulvérisation (0,1 mg) ont été retenus respectivement pour le méthoxyflurane (Penthrox®) et les cannabinoïdes (Sativex®).

¹ <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/155/de> (09.03.2021).

² www.pharmazeutische-zeitung.de/fake-news-zu-ibuprofen-und-covid-19/ (09.03.2021).

³ www.whocc.no/atc_ddd_index/ (07.01.2020).

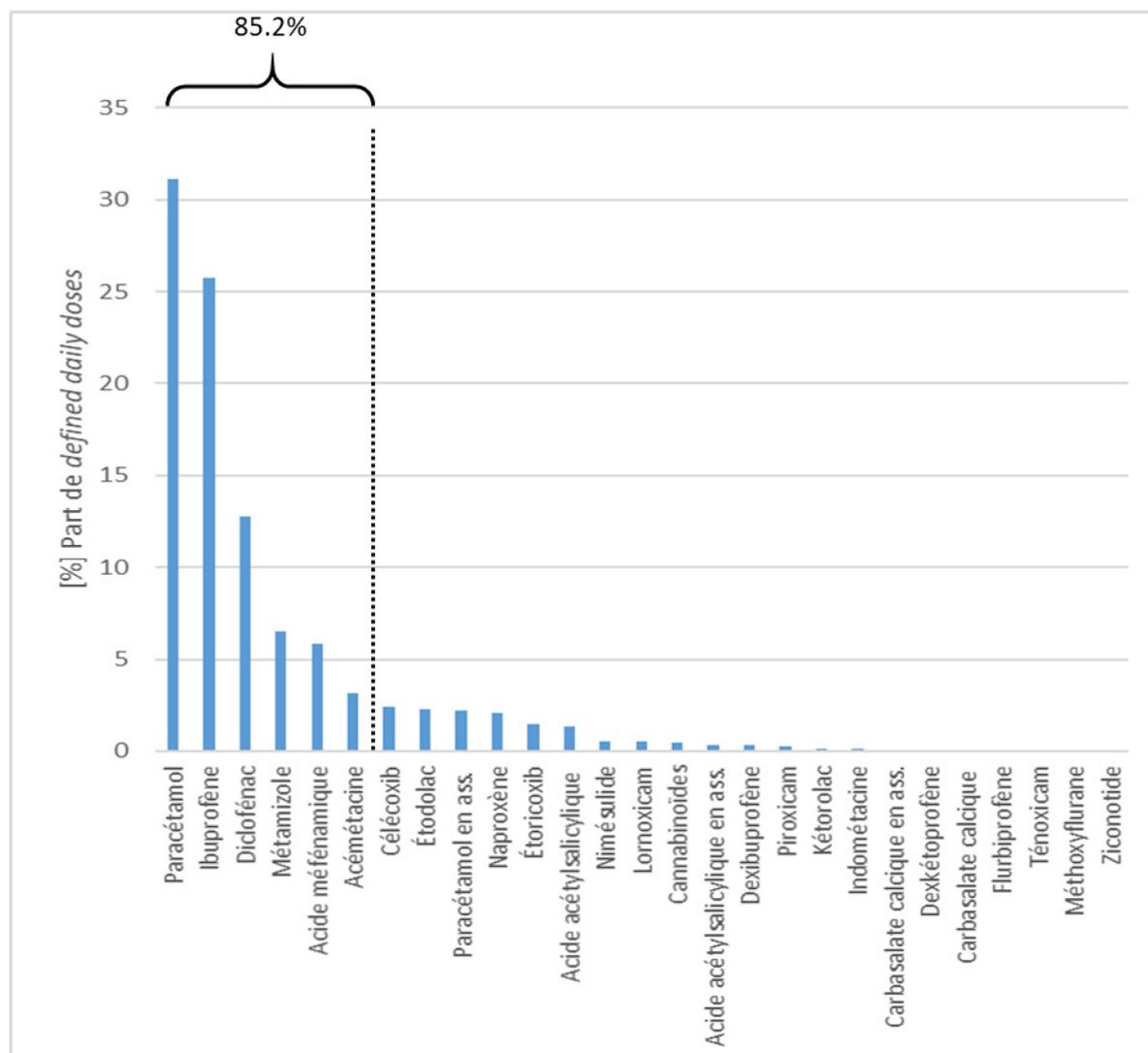


Figure 1 : Parts de marché des principes actifs de codes ATC N02B et M01A sur la base de la DDD

Une première analyse de marché portant sur les sous-groupes de codes ATC N02B et M01A a montré que le paracétamol, l'ibuprofène, le diclofénac, le métamizole, l'acide méfénamique et l'acémétacine représentaient ensemble 85,2 % des parts de marché. Les chaînes d'approvisionnement des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché qui détiennent au moins 90 % des parts de marché pour ces deux sous-groupes ont ensuite fait l'objet d'un examen plus approfondi. Par ailleurs, tous les médicaments pour la voie parentérale, toutes les formes pédiatriques et tous les médicaments comportant des indications particulières (ziconotide et méthoxyflurane) ont été inclus dans l'analyse, vu leurs domaines d'utilisation très spécifiques et critiques. Dans un premier temps, les chaînes d'approvisionnement des cannabinoïdes et de l'étoricoxib ont également été analysées. Les cannabinoïdes et l'étoricoxib ont toutefois été exclus de l'étude dans un second temps, les premiers parce que leur utilisation à des fins antalgiques n'est pas autorisée, et le deuxième en raison de sa similarité avec le célécoxib et de sa part de marché marginale.

Tableau 2 : Stratégie appliquée à l'analyse des codes ATC N02B et M01A

Code ATC	Principe actif	Analyse	Procédure
N02B Autres analgésiques et antipyrétiques			
N02BE Anilides			
N02BE01	Paracétamol	En partie	90 % du marché analysé
N02BE51	Paracétamol en association	Non	

N02BB Pyrazolés			
N02BB02	Métamizole	En partie	90 % du marché analysé
N02BA Acide salicylique et dérivés			
N02BA01	Acide acétylsalicylique	En partie	Formes parentérales analysées
N02BA51	Acide acétylsalicylique en association	Non	
N02BA15	Carbasalate calcique	Non	
N02BA65	Carbasalate calcique en association	Non	
M01A AINS (excepté salicylés)			
M01AE01	Ibuprofène	En partie	90 % du marché analysé
M01AB05	Diclofénac	En partie	90 % du marché analysé
M01AG01	Acide méfénamique	En partie	90 % du marché analysé
M01AB11	Acémétacine	En partie	90 % du marché analysé
M01AH01	Célécoxib	En partie	90 % du marché analysé
M01AB08	Étodolac	Non	
M01AE02	Naproxène	Non	
M01AH05	Étoricoxib	Non	
M01AC05	Lornoxicam	Non	
M01AX17	Nimésulide	Non	
M01AE14	Dexibuprofène	Non	
M01AB15	Kétorolac	En partie	Formes parentérales analysées
M01AC01	Piroxicam	Non	
M01AB01	Indométacine	Non	
M01AE17	Dexkétoprofène	En partie	Formes parentérales analysées
M01AC02	Ténoxycam	Non	
M01AE09	Flurbiprofène	Non	
Autres analgésiques non opioïdes			
N02BG10	Cannabinoïdes	Non	
N02BG08	Ziconotide	Oui	Intégralité des produits analysés
N02BG09	Méthoxyflurane	Oui	Intégralité des produits analysés

La sécurité de l'approvisionnement des produits examinés a été évaluée sur la base des critères ci-dessous et de la matrice de risque développée en vue d'une analyse systématique du risque de sous-approvisionnement en médicaments.

- Analyse du marché sur la base des chiffres de vente IQVIA de janvier 2020 (reflétant les 12 derniers mois)
- Nécessité médicale (évaluée sur la base des recommandations thérapeutiques, ou *guidelines*, et de l'avis des experts des sociétés de médecine)
- Regroupement des médicaments en différentes catégories : AINS (excepté acide acétylsalicylique), paracétamol, métamizole, acide acétylsalicylique, ziconotide et méthoxyflurane
- Possibilités de substitution (évaluées par les experts des sociétés de médecine)
- Chaîne d'approvisionnement (informations des fabricants)

Le risque de sous-approvisionnement révélé par la matrice de risque a été discuté et évalué au sein de la section Médicaments du domaine Produits thérapeutiques. Les sociétés de médecine suivantes ont partagé leur expertise médicale et participé à l'évaluation de la nécessité médicale des médicaments analysés :

- Société suisse d'anesthésiologie et de réanimation
- Société suisse de médecine interne générale
- Société suisse d'oncologie médicale

4 Analgésiques non opioïdes : introduction

Ce rapport porte sur les analgésiques non opioïdes utilisés à des fins d'antalgie ci-après : l'ibuprofène, le diclofénac, l'acémétacine, le kétorolac, le dexkétoprofène, l'acide méfénamique, le célécoxib, l'acide acétylsalicylique, le métamizole, le paracétamol, le ziconotide et le méthoxyflurane. Ces principes actifs sont classés N02B et M01A selon la classification ATC.

Une première analyse de marché consacrée aux sous-groupes de codes ATC N02B et M01A a montré que le paracétamol, l'ibuprofène, le diclofénac, le métamizole, l'acide méfénamique et l'acémétacine représentaient ensemble 85,2 % des parts de marché. Ce sont par conséquent les chaînes d'approvisionnement des principaux titulaires d'autorisations de commercialisation pour les médicaments contenant ces principes actifs qui ont fait l'objet d'un examen détaillé. En outre, tous les médicaments pour l'administration par voie parentérale, toutes les formes pédiatriques et tous les médicaments comportant des indications particulières (ziconotide et méthoxyflurane) ont été inclus dans l'analyse, vu leurs domaines d'utilisation très spécifiques et critiques.

Totalisant 99,5 % de parts de marché, le paracétamol, le métamizole et les AINS sont les principes actifs de codes ATC N02B et M01A les plus importants. Les AINS exercent essentiellement une inhibition périphérique de la synthèse des prostaglandines en bloquant la cyclooxygénase 1 et/ou la cyclooxygénase 2 (COX-1 et/ou COX-2). Les différentes prostaglandines assurent une multitude de fonctions en lien avec les tissus qui ne sauraient être énumérées de manière exhaustive dans le cadre du présent rapport. Sur le plan de la pharmacothérapie, il convient avant tout de retenir l'inhibition de la synthèse de la prostaglandine E₂, qui joue un rôle important dans l'inflammation, le déclenchement de la douleur et la pyrexie⁴. Les AINS sont utilisés avant tout pour soulager la douleur et réduire la fièvre⁵.

S'ils sont soupçonnés d'exercer eux aussi une action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines, le paracétamol et le métamizole agissent en première ligne sur le système nerveux central, contrairement aux AINS. Par ailleurs, ces principes actifs ont d'autres mécanismes d'action, dont le fonctionnement n'a pas été entièrement élucidé à ce jour.

Enfin, le ziconotide et le méthoxyflurane bloquent la transmission du stimulus douloureux au système nerveux central. Le ziconotide est un antagoniste des canaux calciques de type N des fibres nerveuses afférentes, ce qui lui permet de stopper la transmission de la douleur. Le méthoxyflurane est quant à lui un analgésique à inhaler qui atténue la perception de la douleur par une diminution générale de l'excitabilité neuronale⁶.

5 AINS, paracétamol et métamizole

5.1 AINS

Comme mentionné plus haut, les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines, notamment la prostaglandine E₂, et exercent de ce fait une action analgésique, antiphlogistique et antipyrétique. Hormis leur participation au déclenchement de la douleur, les prostaglandines ont de nombreuses autres fonctions physiologiques : elles contribuent notamment à la protection de la muqueuse gastrique, au maintien de la vascularisation rénale et à l'agrégation plaquettaire. C'est l'inhibition de la cyclooxygénase qui est à l'origine des effets indésirables des AINS : hémorragie du tube digestif, troubles de la coagulation, risque d'insuffisance rénale⁷ et, en cas d'administration prolongée, légère augmentation du risque de thrombose artérielle⁸.

Selon leur affinité pour la COX, les AINS peuvent être divisés en inhibiteurs irréversibles de la COX-1, en inhibiteurs non sélectifs de la COX, et en inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (cf. tableau 3). L'acide acétylsalicylique est le seul principe actif possédant la capacité d'inactiver de manière irréversible la COX-1, raison pour laquelle il est utilisé à dose subanesthésique en tant qu'antiagrégant plaquettaire (cf. chapitre 6).

⁴ Thomas Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Analgetika, 2^e éd., 2008.

⁵ Pharmako-Logisch ! Hemmstoffe der Cyclooxygenasen, Deutsche Apotheker Zeitung 18/2011.

⁶ go.drugbank.com/drugs/DB01028 (12.05.2021).

⁷ Information professionnelle.

⁸ Thomas Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Analgetika, 2^e éd., 2008.

Tableau 3 : Aperçu de l'affinité des inhibiteurs de la COX, adapté de l'ouvrage Pharmako-Logisch ! Hemmstoffe der Cyclooxygenasen⁹

Affinité pour la cyclooxygénase	Principes actifs
Inhibiteurs irréversibles de la COX-1	Acide acétylsalicylique
Inhibiteurs non sélectifs de la COX-1	Ibuprofène, diclofénac, acémétacine, kétorolac, dexkétoprofène, acide méfénamique
Inhibiteurs sélectifs de la COX-2	Célécoxib

Inhibiteurs sélectifs de la COX-2

Le postulat généralement accepté au début des années 2000 était que les effets indésirables des AINS découlaient principalement de l'inhibition de la COX-1, qui appartient à la famille des enzymes constitutives. Des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ou coxibs, ont donc été développés dans l'optique d'optimiser le profil de sécurité de cette catégorie de médicaments. Le résultat n'a été que partiellement probant, étant donné que la COX-2 assure, elle aussi, de nombreuses fonctions physiologiques¹⁰. Si les coxibs ne bloquent pas l'agrégation plaquettaire, ils augmentent entre autres le risque de spasmes coronariens et de thromboses.

5.2 Paracétamol et métamizole

Le paracétamol et le métamizole, dont les mécanismes d'action restent à ce jour enveloppés d'un certain mystère, sont singuliers à bien des égards. Ces principes actifs ont des propriétés analgésiques et antipyrétiques similaires à celles des AINS, mais à la différence de ceux-ci, ils n'exercent aucune action anti-inflammatoire. De même, ils ne provoquent ni hémorragie gastro-intestinale ni troubles cardiovasculaires, pas plus qu'ils ne ralentissent la coagulation¹¹.

Selon les hypothèses actuelles, le paracétamol aurait un effet inhibiteur central sur la synthèse des prostaglandines et agirait en parallèle sur le système endocannabinoïde¹². Le paracétamol a un profil de sécurité généralement favorable, si bien qu'il peut également être utilisé, à dosage adapté, chez les enfants et les patients souffrant d'une insuffisance hépatique.

Le métamizole, quant à lui, impacterait la production des prostaglandines aussi bien par voie périphérique qu'en agissant sur le système nerveux central. Il a en outre un effet spasmolytique. Si cet analgésique non opioïde est particulièrement efficace, il peut aussi provoquer un effet indésirable très rare, l'agranulocytose¹³.

5.3 AINS, paracétamol et métamizole : nécessité médicale

En 2019, plus de 27 millions d'emballages d'AINS et de médicaments contenant du paracétamol ou du métamizole ont été vendus en Suisse, ce qui correspond à environ trois emballages par habitant.

Les AINS, le paracétamol et le métamizole sont généralement utilisés pour le **traitement des douleurs faibles à modérées**. Selon les paliers de l'OMS appliqués en antalgie, il est recommandé d'utiliser les principes actifs de ce groupe en monothérapie en cas de douleurs légères. En présence de douleurs sévères à très sévères, l'administration combinée d'un opioïde est indiquée. Les AINS et, surtout, le paracétamol, sont également utilisés pour **réduire la fièvre** chez les nouveau-nés, les nourrissons et les patients fragiles¹⁴. Les AINS servent par ailleurs au traitement de différentes **affections rhumatismales**. Selon les estimations, 5 % de l'ensemble des inhibiteurs de la COX-1 et/ou de la COX-2 sont utilisés pour des troubles rhumatismaux¹⁵. Le tableau 4 donne un aperçu des propriétés des AINS analysés ainsi que du paracétamol et du métamizole.

⁹ Pharmako-Logisch ! Hemmstoffe der Cyclooxygenasen, Deutsche Apotheker Zeitung, 18/2011.

¹⁰ www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=COX-2-Hemmer (24.09.2020).

¹¹ www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-102008/wie-wirkt-eigentlich-paracetamol/ (23.09.2020).

¹² Thomas Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Analgetika, 2^e éd., 2008.

¹³ Pharmako-Logisch ! Hemmstoffe der Cyclooxygenasen, Deutsche Apotheker Zeitung 18/2011.

¹⁴ www.pharmasuisse.org/data/docs/fr/10849/Article-du-pharManuel-Fi%C3%A8vre.pdf?v=1.0 (23.09.2020).

¹⁵ Pharmako-Logisch ! Hemmstoffe der Cyclooxygenasen, Deutsche Apotheker Zeitung, 18/2011.

Tableau 4 : Aperçu des propriétés des AINS analysés, du paracétamol et du métamizole ; source principale : Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Thomas Herdegen, Analgetika, 2^e éd., 2008 ; sources complémentaires : Pharmako-Logisch ! Hemmstoffe der Cyclooxygenasen, Deutsche Apotheker Zeitung 18/2011¹, DrugBank² et Pharmawiki³ ; abréviations : GI = tractus gastro-intestinal, CI = contre-indication, EI = effets indésirables

Principe actif	Propriétés particulières	Effets indésirables particuliers
Paracétamol		
Paracétamol convient aux enfants	<ul style="list-style-type: none"> • Peut être utilisé lors de la grossesse et pendant l'allaitement • Pas d'effet anticoagulant • Pas anti-inflammatoire • Pas de risque cardiovasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Potentiellement hépatotoxique à haute dose • Contre-indiqué en cas d'hyperbilirubinémie constitutionnelle héréditaire (maladie de Gilbert)
Métamizole		
Métamizole	<ul style="list-style-type: none"> • Spasmolytique¹ • Pas d'effet anticoagulant • Pas anti-inflammatoire • Faible risque cardiovasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Très rares cas d'agranulocytose
Inhibiteurs irréversibles de la COX-1		
Acide acétylsalicylique	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition irréversible de la COX-1 • Utilisé comme antiagrégant plaquettaire à dose subanesthésique 	<ul style="list-style-type: none"> • À éviter chez les enfants de moins de douze ans, en raison d'un risque de syndrome de Reye en cas d'infection virale concomitante • Diminution de l'excrétion rénale de l'acide urique (CI : goutte)
AINS		
Ibuprofène convient aux enfants (premier choix)	<ul style="list-style-type: none"> • EI GI négligeables à doses faibles ou modérées 	<ul style="list-style-type: none"> • Interactions médicamenteuses si associé à un traitement par acide acétylsalicylique à faible dose¹
Diclofénac convient aux enfants	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité analgésique élevée • Bonne pénétration tissulaire¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Interactions avec les inducteurs/inhibiteurs du CYP2C9 • Hépatotoxique dans de rares cas¹ • Pharmacocinétique variable
Acide ménémanique convient aux enfants	<ul style="list-style-type: none"> • Demi-vie de courte durée³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Substrat du CYP2C9³
Acémétacine	<ul style="list-style-type: none"> • Prodrogue de l'indométacine² 	<ul style="list-style-type: none"> • EI GI moins importants que l'indométacine²
Célécoxib	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur de la COX-2 • Pas d'effet anticoagulant • Alternative en cas d'asthme analgésique 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque élevé de complications thrombotiques cardiovasculaires et cérébrovasculaires
Kétorolac	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué en cas de douleurs post-opératoires 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'hémorragie digestive mortelle
Dexkétoprofène	<ul style="list-style-type: none"> • Plus puissant que l'ibuprofène¹ • Énantiomère-S actif du kétoprofène³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Cf. ibuprofène

La gravité de la pathologie est généralement qualifiée de **moyenne** ; elle est jugée **grave** pour les formes parentérales utilisées principalement en milieu hospitalier. Le degré d'urgence du traitement est considéré comme correspondant à celui d'un cycle thérapeutique/traitement chronique, à l'exception des médicaments pour l'administration par voie parentérale, qui sont estimés relever d'une urgence élevée/d'un traitement urgent. Dans la limite de leurs propriétés respectives, les AINS, le paracétamol et le métamizole sont substituables et sont utilisés comme traitement de base.

La plupart du temps, les AINS, le paracétamol et le métamizole sont administrés par voie orale. Certains de ces principes actifs existent cependant également sous forme parentérale (diclofénac, kétorolac, dexkétoprofène, métamizole, acide acétylsalicylique, paracétamol) et en suppositoires (diclofénac, acide méfénamique et paracétamol). Le diclofénac, l'ibuprofène, l'acide méfénamique et le paracétamol sont également commercialisés dans des formulations adaptées à un usage pédiatrique, sachant que la forme galénique (orale solide, orale liquide ou suppositoire) est un facteur déterminant dans le choix d'un médicament adéquat pour l'enfant à traiter.

De manière générale, les AINS, le paracétamol et le métamizole présentent toujours un risque de développement d'insuffisance rénale (néphropathie aux analgésiques), en particulier en cas d'administration chronique, mais également lorsqu'ils sont utilisés pour traiter des affections aiguës. Sous réserve de certaines précautions, les patients avec une fonction rénale réduite peuvent être traités par paracétamol ou par métamizole. L'utilisation de paracétamol chez les patients souffrant de troubles de la fonction hépatique est jugée sûre, à condition d'adapter le dosage¹⁶. Compte tenu de leurs effets indésirables (risque hémorragique, inhibition des contractions utérines et risque de fermeture prématurée *in utero* du canal artériel), les AINS, le paracétamol et le métamizole ne sont généralement pas conseillés durant la grossesse. À titre exceptionnel, les femmes enceintes peuvent recourir si nécessaire au paracétamol ou à l'ibuprofène (jusqu'à la 30^e semaine d'aménorrhée).

5.4 Situation en matière d'approvisionnement

Le groupe analysé comprend les produits figurant dans le tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5 : Aperçu des formes galéniques disponibles pour les AINS, le paracétamol et le métamizole

Code ATC	Principe actif	Nombre de produits par voie d'administration				
		orale	parentérale	buccale	transdermique	rectale
N02BE01	Paracétamol	32	2*			6
N02BB02	Métamizole	7	3			1
N02BA01	Acide acétylsalicylique	14	1**			
M01AE01	Ibuprofène	66				1
M01AB05	Diclofénac	31	5			5
M01AB11	Acémétacine	2				
M01AB15	Kétorolac	1	1			
M01AE17	Dexkétoprofène	1	1			
M01AG01	Acide méfénamique	9				3
M01AH01	Célécoxib	6				

* Retrait du marché du Perfalgan® en mai 2021

**Cf. chapitre 6, Acide acétylsalicylique pour la voie parentérale

Substitution : afin de tenir compte de l'utilisation des formes galéniques dans la pratique clinique, les AINS, le paracétamol et le métamizole ont été subdivisés en trois sous-groupes lors de l'analyse :

- formes pour les voies orale et rectale
- formes pour la voie parentérale
- formes pédiatriques

Les parts de marché des AINS, du paracétamol et du métamizole ont été calculées sur la base des *defined daily doses* répertoriées pour les différents principes actifs dans la base de données de l'OMS (cf. figure 2).

¹⁶ [https://www.pharmazeutische-zeitung.de/lieber-paracetamol-als-nsar/\(24.09.2020\)](https://www.pharmazeutische-zeitung.de/lieber-paracetamol-als-nsar/(24.09.2020)).

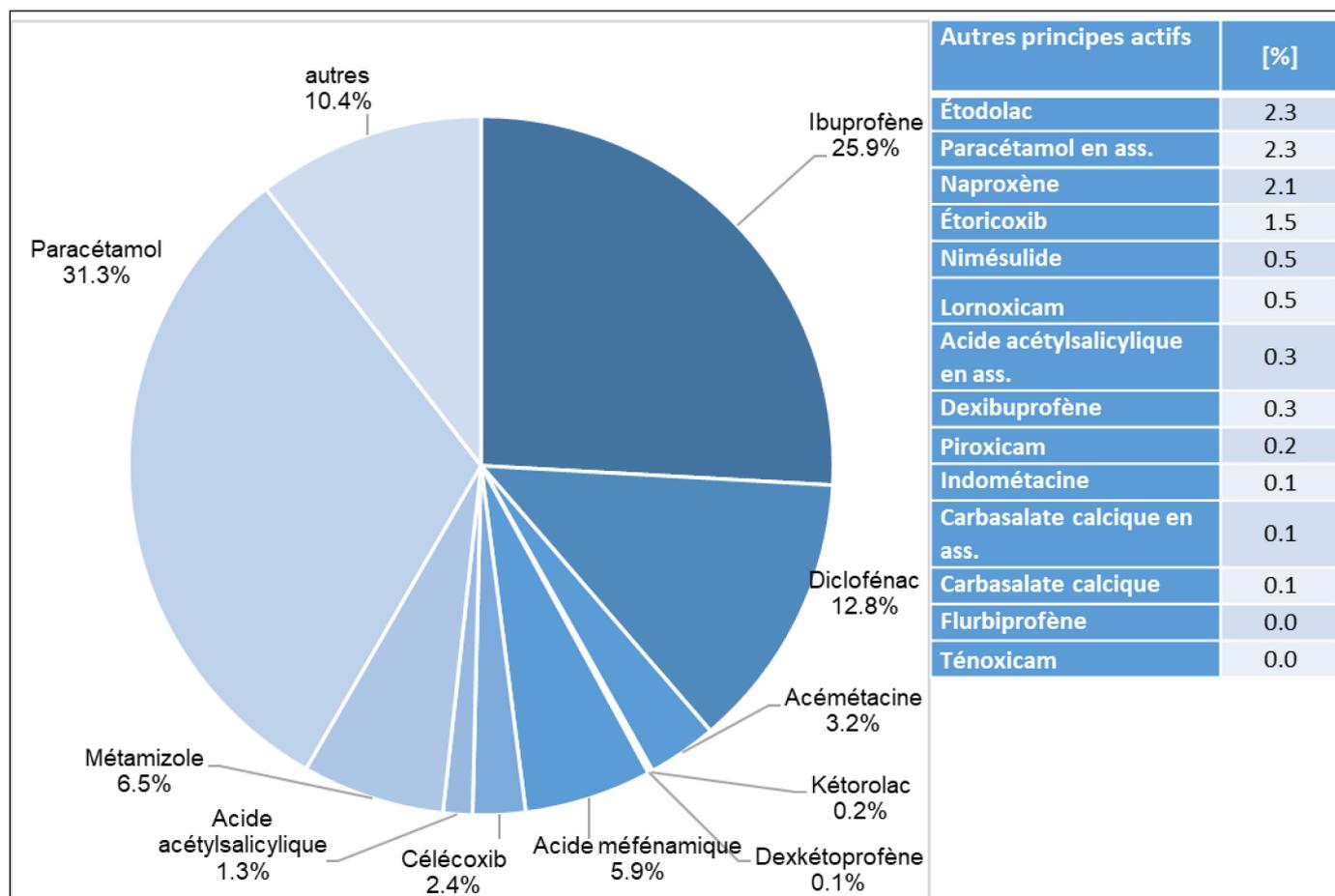


Figure 2 : Parts de marché des AINS, du paracétamol et du métamizole, normalisées selon la defined daily dose de l'OMS

En répartissant les parts de marché de ces principes actifs par forme galénique, on constate que la plupart des médicaments sont de forme orale solide ou orale liquide, les formes rectales et parentérales étant plus rares (cf. figure 3).

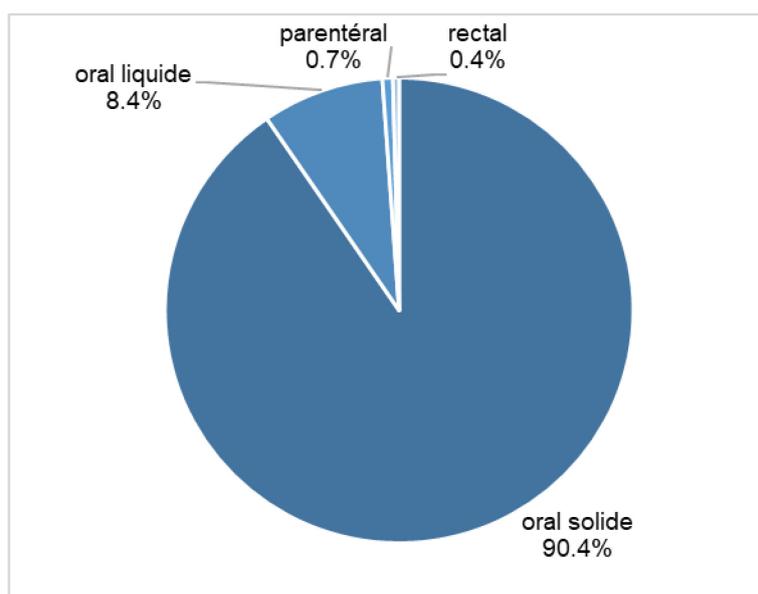


Figure 3 : Parts de marché des AINS, du paracétamol et du métamizole, normalisées selon la defined daily dose de l'OMS

5.5 Génériques

Ni le paracétamol, ni le métamizole, ni les AINS ne sont protégés par brevet. On trouve donc généralement sur le marché d'autres médicaments contenant un principe actif identique ou similaire et disponibles sous une forme comparable (cf. tableau 6). Il n'existe toutefois aucune alternative thérapeutique à l'acide acétylsalicylique sous forme parentérale pour l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (cf. chapitre 6). Les médicaments pour lesquels il n'existe pas de formes galéniques similaires sont mis en évidence en **gras**.

Tableau 6 : Aperçu des médicaments substituables

Forme galénique détaillée	Nom du produit (dosage)
Paracétamol	
Paracétamol <i>solide</i> à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> • 26 médicaments enregistrés (250 à 1000 mg)
Paracétamol <i>liquide</i> à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> • 6 médicaments enregistrés (30 à 500 mg)
Paracétamol pour voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> • Acétalgine® suppositoires (125, 250, 500 mg) • Ben-u-ron® suppositoires (75, 125, 250, 500, 1000 mg) • Dafalgan® suppositoires (80, 150, 300, 600 mg) • Panadol Junior suppositoires (60, 125, 250 mg) • Tylenol® Enfants (100, 200, 350 mg)
Paracétamol pour perfusion (voie parentérale)	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol Fresenius (10 mg/ml) • Perfalgan® solution pour perfusion (10 mg/ml)* • Paracetamol Sintetica (10 mg/ml)
Métamizole	
Métamizole <i>solide</i> à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> • Metamizol-Mepha comprimés (500 mg) • Métamizole Spirig HC® comprimés (500 mg) • Minalgine® comprimés (500 mg) • Novalgin® comprimés pelliculés (500 mg)
Métamizole <i>liquide</i> à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> • Métamizole Spirig HC® gouttes (500 mg/ml) • Minalgine® gouttes (500 mg/ml) • Novalgin® gouttes (500 mg/ml)
Métamizole pour voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> • Novalgin® suppositoires (1000 mg)
Métamizole injectable (voie parentérale)	<ul style="list-style-type: none"> • Minalgine® solution injectable (500 mg/ml) • Novalgin® solution injectable (500 mg/ml) • Novaminsulfon Sintetica (500 mg/ml)
Acide acétylsalicylique	
Acide acétylsalicylique <i>solide</i> à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> • 6 médicaments enregistrés (500 mg)
Acide acétylsalicylique <i>liquide</i> à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> • 7 médicaments enregistrés (100 à 500 mg)
Acide acétylsalicylique injectable (voie parentérale)	<ul style="list-style-type: none"> • Aspégic Inject® substance sèche 0,5 g
Ibuprofène	
Ibuprofène <i>solide</i> à libération prolongée (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> • Brufen® Retard comprimés pelliculés (800 mg) • Ibuprofen Sandoz® Retard comprimés pelliculés (800 mg) • Irfen retard comprimés pelliculés (800 mg) • (depuis 11.2020) Ibuprofen Mylan retard comprimés pelliculés (800 mg)
Ibuprofène <i>solide</i> à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> • 47 médicaments enregistrés (200 à 600 mg)

Ibuprofène <i>liquide</i> à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> 11 médicaments enregistrés sous formes orales/solubles
Ibuprofène pour voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> Ibufen-L[®] suppositoires (500 mg)
Diclofénac	
Diclofénac <i>solide</i> à libération prolongée (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> Inflamac[®] retard comprimés pelliculés (75 mg) Olfen retard Depotabs[®] (75 mg) Olfen duo release capsules (75 mg) Voltarène[®] Retard dragées (75, 100 mg) Grofenac[®] Retard comprimés pelliculés (100 mg)
Diclofénac <i>solide</i> à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> 24 médicaments enregistrés (25 à 150 mg)
Diclofénac <i>liquide</i> à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> Flector[®] EP granulés (50 mg) Voltarène[®] gouttes (15 mg/ml) Voltfast[®] poudre (50 mg)
Diclofénac pour voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> Ecofénac[®] suppositoires (100 mg) Voltarène[®] suppositoires enfants (12,5, 25 mg) Voltarène[®] suppositoires (50, 100 mg) Grofenac[®] suppositoires (100 mg) Inflamac[®] suppositoires (12,5, 50 mg)
Diclofénac injectable (voie parentérale)	<ul style="list-style-type: none"> Diclofénac-Mepha solution injectable (37,5 mg/ml) Flector[®] seringues préremplies (25, 50 mg/ml) Voltarène[®] solution injectable (25 mg/ml) Grofenac[®] solution injectable (25 mg/ml) Ecofénac[®] solution injectable/solution concentrée pour perfusion (25 mg/ml)
Acémétacine	
Acémétacine <i>solide</i> à libération prolongée (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> Tilur retard[®] capsules (90 mg)
Acémétacine <i>solide</i> à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> Tilur[®] capsules (60 mg)
Kétorolac	
Kétorolac <i>solide</i> à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> Tora-dol[®] comprimés pelliculés (10 mg)
Kétorolac injectable (voie parentérale)	<ul style="list-style-type: none"> Tora-dol[®] solution injectable (30 mg/ml)
Dexkétoprofène	
Dexkétoprofène <i>solide</i> à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> Kettesse[®] comprimés pelliculés (25 mg)
Dexkétoprofène injectable (voie parentérale)	<ul style="list-style-type: none"> Kettesse[®] solution injectable (25 mg/ml)
Acide méfénamique	
Acide méfénamique <i>solide</i> à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> Méfénacide[®] comprimés pelliculés (500 mg) Mefenamin Pfizer[®] comprimés pelliculés (500 mg) Acide méfénamique Sandoz[®] comprimés pelliculés (500 mg) Mephadolor Neo comprimés pelliculés (500 mg) Ponstan[®] comprimés pelliculés (500 mg) Spiralgine[®] comprimés pelliculés (500 mg) Méfénacide[®] capsules (250 mg) Mefenamin Pfizer[®] capsules (250 mg) Ponstan[®] capsules (250 mg)

Acide méfénamique pour voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> • Méfénacide® suppositoires (125, 500 mg) • Mefenamin Pfizer® suppositoires (125, 500 mg) • Ponstan® suppositoires (125, 500 mg)
Célécoxib	
Célécoxib <i>solide</i> à libération immédiate (voie orale)	<ul style="list-style-type: none"> • Celebrex® capsules (100, 200 mg) • Celecoxib Helvepharm capsules (100, 200 mg) • Celecoxib-Mepha capsules (100, 200 mg) • Celecoxib Pfizer® capsules (100, 200 mg) • Célécoxib Sandoz® capsules (100, 200 mg) • Célécoxib Spirig HC® capsules (100, 200 mg)

* Retrait du marché en mai 2021 !

** Cf. chapitre 6, Acide acétylsalicylique sous forme parentérale

5.6 Substitution thérapeutique

Les différents principes actifs sont la plupart du temps substituables, sous réserve de prendre en considération les propriétés particulières des différentes substances (cf. ch. 5.3, tableau 4). L'ibuprofène, le paracétamol, le diclofénac et l'acide méfénamique existent aussi sous formes pédiatriques. Les produits pour l'administration par voies orale et rectale figurent dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Formes galéniques pour la voie orale ou rectale analysées

Forme galénique	Nom du produit (dosage)
Paracétamol	
Paracétamol pour voies orale et rectale	<ul style="list-style-type: none"> • Dafalgan® comprimés effervescents • Dafalgan® comprimés pelliculés • Panadol-S • Dafalgan Odis® granulés • Dafalgan Odis® comprimés orodispersibles • Dafalgan® comprimés • Paracetamol Sandoz® • Dafalgan® sirop • Acétalgine® suppositoires • Ben-u-ron® suppositoires • Dafalgan® suppositoires • Panadol Junior suppositoires • Tylenol® Enfants
Métamizole	
Métamizole pour voies orale et rectale	<ul style="list-style-type: none"> • Minalgine® comprimés • Minalgine® gouttes • Novalgin® comprimés pelliculés • Novalgin® gouttes
Acide acétylsalicylique	
Acide acétylsalicylique pour voie orale	14 médicaments enregistrés, avec un dosage variant de 100 à 500 mg (seules les formes pour la voie parentérale ont fait l'objet d'une analyse détaillée)

Ibuprofène	
Ibuprofène pour voies orale et rectale	<ul style="list-style-type: none"> • Algifor® Dolo forte suspension • Algifor-L® comprimés pelliculés • Algifor-L® forte comprimés pelliculés • Algifor-L® granulés • Algifor® Liquid caps • Brufen® granulés effervescents • Brufen® comprimés pelliculés • Brufen® Retard comprimés pelliculés • Ibu Sandoz® comprimés pelliculés • Ibuprofène Sandoz® comprimés pelliculés • Ibuprofène Sandoz® Retard comprimés pelliculés • Irfen Dolo forte Lactab® • Irfen Dolo L forte Lactab® • Irfen Dolo Lactab® • Irfen Lactab® • Irfen retard comprimés pelliculés • Optifen® comprimés pelliculés • Algifor® Junior suspension • Irfen Junior suspension • Optifen® Junior suspension
Diclofénac	
Diclofénac pour voies orale et rectale	<ul style="list-style-type: none"> • Olfen Depocaps® • Olfen duo release capsules • Olfen Lactab® • Voltarène® dragées • Voltarène® Rapide dragées • Voltarène® Retard dragées • Voltarène® gouttes • Voltfast® poudre • Diclac® Sandoz comprimés pelliculés • Ecofénaç® CR comprimés • Ecofénaç® comprimés pelliculés • Inflamac® Dolo capsules • Inflamac® capsules • Inflamac® rapide comprimés pelliculés • Inflamac® retard comprimés pelliculés • Voltarène® suppositoires enfants
Acémétacine	
Acémétacine pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> • Tilur® capsules • Tilur retard® capsules
Dexkétoprofène	
Dexkétoprofène pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> • Ketesse® comprimés pelliculés
Acide ménéamique	
Acide ménéamique pour voies orale et rectale	<ul style="list-style-type: none"> • Ménéacide® comprimés pelliculés • Ménéacide® capsules • Mefenamin Pfizer® comprimés pelliculés • Mefenamin Pfizer® capsules • Acide ménéamique Sandoz® comprimés pelliculés • Mephador Neo comprimés pelliculés • Ponstan® comprimés pelliculés • Ponstan® capsules • Spiralgine® comprimés pelliculés • Mefenamin Pfizer® suppositoires • Ponstan® suppositoires enfants

Célécoxib	
Célécoxib pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> • Celebrex® capsules • Celecoxib Helvepharm capsules • Celecoxib-Mepha capsules • Celecoxib Pfizer® capsules • Célécoxib Sandoz® • Célécoxib Spirig HC® capsules

Les médicaments disponibles pour l'administration par voie parentérale figurent dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : Formes galéniques pour la voie parentérale analysées

Forme galénique	Nom du produit (dosage)
Paracétamol	
Paracétamol pour voie parentérale	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol Fresenius • Perfalgan® solution pour perfusion* • Paracetamol Sintetica
Métamizole	
Métamizole pour voie parentérale	<ul style="list-style-type: none"> • Minalgine® solution injectable • Novalgin® solution injectable • Novaminsulfon Sintetica
Diclofénac	
Diclofénac pour voie parentérale	<ul style="list-style-type: none"> • Diclofénac-Mepha solution injectable • Flector® seringues préremplies • Voltarène® solution injectable • Grofenac® solution injectable • Ecofénac® solution injectable/solution concentrée pour perfusion
Kétorolac	
Kétorolac pour voie parentérale	<ul style="list-style-type: none"> • Tora-dol® solution injectable
Dexkétoprofène	
Dexkétoprofène pour voie parentérale	<ul style="list-style-type: none"> • Ketesse® solution injectable

***Retrait du marché en mai 2021 !**

Les AINS et les médicaments à base de paracétamol et de métamizole disponibles sous forme pédiatrique figurent dans le tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9 : Formes galéniques pédiatriques analysées

Forme galénique	Nom du produit (dosage)
Paracétamol	
Paracétamol pour voies orale et rectale	<ul style="list-style-type: none"> • Dafalgan® poudre • Dafalgan® sirop • Dafalgan® suppositoires • Acétalgine® suppositoires • Ben-u-ron® suppositoires • Panadol Junior suppositoires • Tylenol® Enfants suppositoires
Ibuprofène	
Ibuprofène pour voie orale	<ul style="list-style-type: none"> • Algifor® Junior suspension • Irfen Junior suspension • Optifen® Junior suspension
Diclofénac	
Diclofénac pour voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> • Voltarène® suppositoires enfants • Inflamac® suppositoires

Acide méfénamique	
Acide méfénamique pour voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> • Mefenamin Pfizer® suppositoires • Ponstan® suppositoires

5.7 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants et a conclu à un risque de sous-approvisionnement globalement faible. Les données détaillées prises en considération dans l'analyse sont confidentielles.

5.8 Couverture de stock moyenne

La couverture de stock moyenne des fabricants d'AINS et de médicaments à base de paracétamol et de métamizole est de 8,8 mois. Les couvertures de stock exactes sont connues, mais elles sont confidentielles.

5.9 Conclusions

Les AINS, le paracétamol et le métamizole pour l'administration par voies orale et rectale présentent généralement un risque de sous-approvisionnement faible et une nécessité médicale moyenne. Selon les critères de la matrice de risque, **aucune mesure n'est donc nécessaire**. Les formes parentérales des AINS, du paracétamol et du métamizole présentent un risque de sous-approvisionnement faible à moyen et une nécessité médicale élevée. Les alternatives thérapeutiques étant bien plus réduites pour ces formes galéniques, qui doivent absolument être disponibles en tout temps dans le cadre de la pratique clinique quotidienne, la soumission à l'**obligation de notifier** est recommandée pour les formes parentérales du paracétamol (N02BE01), du métamizole (N02BB02), du dexkétoprofène (M01AE17), du diclofénac (M01AB05) et du kétorolac (M01AB15).

6 Acide acétylsalicylique pour la voie parentérale

6.1 Utilisation et consommateurs

L'acide acétylsalicylique en tant qu'antiagrégant plaquettaire

L'acide acétylsalicylique est le seul inhibiteur irréversible de la COX-1. Étant donné que les plaquettes ne peuvent pas resynthétiser la cyclooxygénase 1, l'acide acétylsalicylique induit une inhibition durable de l'agrégation plaquettaire. Cette propriété est utilisée pour la prophylaxie secondaire (prévention de thromboses) après un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral, moyennant l'administration de doses subanesthésiques d'acide acétylsalicylique par voie orale (cf. code ATC B01AC06). Si l'administration *per os* est impossible, ou si l'action antiagrégante doit intervenir très rapidement, le recours aux formes parentérales de ce principe actif, classées dans le groupe des analgésiques (code ATC N02BA01), s'impose. Une pénurie des formes parentérales d'acide acétylsalicylique aurait par conséquent de graves répercussions sur la prise en charge des patients devant être traités par antiagrégants. La nécessité médicale des formes parentérales d'acide acétylsalicylique de code ATC N02BA01 est jugée aussi élevée que celle de l'acide acétylsalicylique de code ATC B01AC06 (se référer au rapport sur les antithrombotiques pour plus d'informations sur la nécessité médicale des antiagrégants plaquetitaires).

6.2 Situation en matière d'approvisionnement

Le seul médicament à base d'acide acétylsalicylique commercialisé pour l'administration par voie parentérale est l'Aspégic.

6.3 Génériques

Il n'existe aucun générique pour l'acide acétylsalicylique sous cette forme galénique.

6.4 Substitution thérapeutique

Comme expliqué dans le rapport sur les antithrombotiques, il n'existe aucune alternative thérapeutique appropriée à l'acide acétylsalicylique dans le cadre des traitements combinés usuels.

6.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement et a conclu à un risque de sous-approvisionnement élevé. Les données détaillées prises en considération dans l'analyse sont confidentielles.

6.6 Couverture de stock moyenne

Les couvertures de stock exactes sont connues, mais elles sont confidentielles.

6.7 Conclusions

L'acide acétylsalicylique sous forme parentérale présente un risque de sous-approvisionnement élevé et constitue le traitement de référence pour l'inhibition de l'agrégation plaquettaire à la suite d'un infarctus aigu du myocarde ou d'une attaque cérébrale. Selon les critères de la matrice de risque, il est recommandé de soumettre le médicament à l'**obligation de notifier et à l'obligation de stocker**.

7 Ziconotide

7.1 Utilisation et consommateurs

Le ziconotide, qui fait partie de la famille des conotoxines, est présent dans le venin sécrété par les cônes (escargots marins) pour capturer leurs proies¹⁷. Analogue synthétique d'une conotoxine, le ziconotide est un antagoniste des canaux calciques de type N exprimés au niveau des terminaisons présynaptiques des fibres neuronales afférentes, et exerce de ce fait une action inhibitrice sur la libération de la substance P¹⁸. La conotoxine étant un peptide cyclique, elle est administrée par voie intrathécale et non *per os*.

Le ziconotide est indiqué pour le traitement de douleurs sévères réfractaires. La maladie est considérée comme **grave/invalidante**, et le traitement comme chronique. Le recours à ce principe actif est jugé très rare et sa priorisation par les médecins est actuellement faible. L'administration intrathécale de morphine ou de clonidine peut se substituer à celle de ziconotide, et les trois principes actifs sont combinables. Le ziconotide est utilisé comme traitement de deuxième intention¹⁹.

7.2 Situation en matière d'approvisionnement

Le seul médicament commercialisé est le Prialt, qui est administré par perfusion intrathécale.

7.3 Génériques

Il n'existe aucun générique pour ce médicament.

7.4 Substitution thérapeutique

L'administration intrathécale de morphine ou de clonidine peut se substituer à celle de ziconotide, et les trois principes actifs sont combinables.

¹⁷ Baldomero Olivera, Prey-capture Strategies of Fish-hunting Cone Snails : Behavior, Neurobiology and Evolution, 2015.

¹⁸ www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Ziconotid (24.09.2020).

¹⁹ Monika Kirsch et al., Wenn Schmerzen nicht zu bändigen sind – die intrathekale Schmerztherapie bei Therapie-refraktärem Tumorschmerz, 2017.

7.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement et conclut à un risque de sous-approvisionnement moyen. Les données détaillées prises en considération dans l'analyse sont confidentielles.

7.6 Couverture de stock moyenne

Les couvertures de stock exactes sont connues, mais elles sont confidentielles.

7.7 Conclusions

Le ziconotide n'est indiqué que dans de très rares cas et n'est utilisé que comme traitement de deuxième intention, d'où une nécessité médicale faible. Selon les critères de la matrice de risque, **aucune mesure n'est donc nécessaire.**

8 Méthoxyflurane

8.1 Utilisation et consommateurs

Le méthoxyflurane est un analgésique à inhaler qui atténue la perception de la douleur par une diminution générale de l'excitabilité neuronale²⁰. Il est utilisé exclusivement pour le soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères chez les patients conscients. Il est inhalé au moyen d'un inhalateur *ad hoc* (de la marque Pentrox[®]), qui permet au patient de contrôler les quantités prises en inspirant plus ou moins fréquemment et en bouchant l'orifice du diffuseur avec son doigt pour intensifier l'analgésie²¹.

Le méthoxyflurane (Pentrox[®]) n'est pas aussi efficace que les opioïdes forts. On estime qu'il est utilisé pour le traitement urgent de maladies de **gravité moyenne**.

Le Pentrox[®] est souvent utilisé lors d'accidents sportifs, sans que son recours soit habituel dans le cadre de l'antalgie ou des traitements de premiers secours. Sa priorisation médicale est par conséquent jugée faible. Des opioïdes administrés par voie parentérale et, pour le fentanyl, sous forme de spray nasal (à préparer à partir de la solution injectable) sont des alternatives thérapeutiques. Le méthoxyflurane est utilisé comme traitement de deuxième intention.

8.2 Situation en matière d'approvisionnement

Le seul médicament commercialisé est le Pentrox[®] ; il est disponible sous forme de liquide volatil à inhaler.

8.3 Génériques

Il n'existe aucun générique pour ce médicament.

8.4 Substitution thérapeutique

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique pour une administration par inhalation. En revanche, des opioïdes sous formes parentérales ou un spray nasal de fentanyl peuvent être utilisés pour les mêmes indications.

8.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques de l'AEP a procédé à une analyse approfondie de la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants et a conclu à un risque de sous-approvisionnement moyen. Les données détaillées prises en considération dans l'analyse sont confidentielles.

²⁰ go.drugbank.com/drugs/DB01028 (14.10.2020).

²¹ kisp-wiki : Dr med. A. Donas, Pentrox, 2020.

8.6 Couverture de stock moyenne

Les couvertures de stock exactes sont connues, mais elles sont confidentielles.

8.7 Conclusions

Le recours au Pentrox® est limité, pour des raisons aussi bien financières que techniques, liées à son utilisation, d'où une nécessité médicale faible pour l'ensemble de la population. Il ressort par conséquent de la matrice de risque qu'**aucune mesure n'est nécessaire**.

9 Récapitulatif

La section Médicaments recommande de soumettre les médicaments suivants à l'**obligation de notifier** (cf. tableau 10) :

Tableau 10 : Liste des codes ATC5 des analgésiques non opioïdes à soumettre à l'obligation de notifier

Code ATC	Principe actif
N02BE01 (formes parentérales)	Paracétamol
N02BB02 (formes parentérales)	Métamizole sodique
M01AB05 (formes parentérales)	Diclofénac
M01AB15 (formes parentérales)	Kétorolac
M01AE17 (formes parentérales)	Dexkétoprofène

La section Médicaments recommande par ailleurs de soumettre les produits suivants à l'**obligation de notifier et à l'obligation de stocker** (cf. tableau 11) :

Tableau 11 : Liste des codes ATC5 des analgésiques non opioïdes à soumettre à l'obligation de stocker

Code ATC	Principe actif
Formes parentérales de code ATC N02BA01	Acide acétylsalicylique, y c. acétylsalicylate de lysine