

# Compte rendu de séance

CT022016043  
23 septembre 2016  
Direction NEURHO  
Pôle Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants  
Marie-Anne COURNE

## Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CT022016043

Séance du 22 septembre 2016

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Amélie DAVELUY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Danièle DEBRUYNE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie FOUILHE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Régis BORDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth FRAUGER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène PEYRIERE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline VICTORRI-VIGNEAU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie GERARDIN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne BATISSE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bernard FAUCONNEAU	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphanie PAIN	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maryse LAPEYRE-MESTRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne ROUSSIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS, PSYCHOTROPES ET MEDICAMENTS DES ADDICTIONS**

Philippe VELLA	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Equipe STUP (Stupéfiants, Psychotropes et Médicaments des addictions aux stupéfiants)</b>			
Marie-Anne COURNE	Chef d'Equipe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elena SALAZAR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Equipe DOLORH (Antalgie, Anti-inflammatoires non stéroïdiens, Ophtalmologie et Médicaments de l'addiction au tabac)</b>			
Adrien INOUBLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Equipe SYNAPS (Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie et médicament de l'addiction à l'alcool)</b>			
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

**Gestion des conflits d'intérêt**

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique des CEIP du 22 septembre 2016.

## Acronymes

<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>ASOS</b>	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées. Etude transversale annuelle réalisée auprès des pharmaciens et coordonnée par le CEIP de Bordeaux et ayant pour objectifs de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités d'utilisation, d'évaluer le respect des règles de prescription, de décrire l'évolution dans le temps de ces traitements et de recueillir l'opinion des pharmaciens sur leurs prescriptions
<b>BNPV</b>	Banque (ou Base) Nationale de Pharmacovigilance, appelée aussi ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance)
<b>CAARUD</b>	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
<b>CAP</b>	Centre AntiPoison
<b>CAPTIV</b>	Centre AntiPoison et Toxicovigilance
<b>CEIP</b>	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
<b>CNSP</b>	Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (avant 1 <sup>er</sup> octobre 2012)
<b>CRPV</b>	Centre Régional de Pharmacovigilance
<b>CSAPA</b>	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
<b>CSP</b>	Commission des Stupéfiants et Psychotropes (à partir du 1 <sup>er</sup> octobre 2012)
<b>DTA</b>	Décès Toxiques par Antalgiques. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP de Grenoble réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français qui a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques, d'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès
<b>DRAMES</b>	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP de Grenoble, réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français et ayant pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès d'une année sur l'autre
<b>MILD&amp;CA</b>	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives
<b>NotS</b>	La Notification Spontanée est un système de notification spontanée de cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné par les professionnels de santé
<b>OEDT</b>	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
<b>OFDT</b>	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
<b>OPEMA</b>	Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire. Enquête multicentrique nationale menée auprès des médecins généralistes et coordonnée par le CEIP de Marseille. Cette enquête a pour objectif de collecter les caractéristiques sociodémographiques des patients usagers de produits illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire, leurs consommations de substances illicites et de médicaments psychotropes et leurs pathologies somatiques associées
<b>OPPIDUM</b>	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse. Etude pharmaco-épidémiologique nationale de type transversal, coordonnée par le CEIP de Marseille, se déroulant dans les structures prenant en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés. L'objectif de cette étude est de dégager des tendances sur les caractéristiques socio-économiques des sujets et les modalités de consommation ; décrire les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés ; contribuer à l'évaluation de l'abus et de la dépendance des produits et mettre en évidence des signaux ; décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques comme celles des sujets recrutés en milieu carcéral et dans les CAARUD
<b>OSIAP</b>	Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible. Enquête coordonnée par le CEIP de Toulouse, qui permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de classer les médicaments les plus détournés au niveau régional et national par rapport aux chiffres de vente

Points	Sujets abordés	Action :
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption du compte-rendu du comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 26 mai 2016 (CT022016033)	Pour adoption par mail
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
2.1	Présentation des résultats du suivi national d'addictovigilance des spécialités contenant du tramadol	Pour avis
2.2	Présentation des résultats du suivi national d'addictovigilance des spécialités contenant du fentanyl transmuqueux	Pour avis
2.3	Présentation des résultats complets de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités contenant du méthylphénidate	Pour avis
<b>3.</b>	<b>Dossiers Thématiques</b>	
3.1	Présentation des résultats de l'enquête « OSIAP 2015 »	Pour avis

## Déroulement de la séance

	<b>Introduction</b>
<b>1.</b>	<b>Adoption du compte-rendu du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 26 mai 2016 (CT022016033)</b>
Direction en charge du dossier	<b>Direction Neurho Equipe STUP</b>
<b>Le compte-rendu du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 26 mai 2016 (CT022016033) a été adopté sans modification par mail le 7 octobre 2016.</b>	

<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>
<b>2.1.</b>	<b>Présentation des résultats du suivi national d'addictovigilance des spécialités contenant du tramadol</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Toulouse

### 1. Introduction

Le tramadol est un antalgique d'action centrale de palier II selon la classification de l'OMS<sup>1</sup>, indiqué dans le traitement des douleurs modérées à intense chez l'adulte. Dans certaines AMM<sup>2</sup>, il est aussi indiqué chez l'adolescent de plus de 12 ans. Enfin, les solutions buvables sont réservées à l'enfant à partir de 3 ans et à l'adolescent. Ses effets recherchés et indésirables sont liés à un effet agoniste sur les récepteurs opioïdes mu (le métabolite M1 ayant une affinité bien supérieure à celle de la molécule mère pour ce type de récepteurs) ainsi qu'à une inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Il est commercialisé en France sous différents dosages (37,5 mg (associé au paracétamol), 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg) et se présente sous différentes formes galéniques (comprimé pelliculé, comprimé effervescent, comprimé à libération prolongé, gélule, gélule à libération prolongée, solution buvable et solution injectable).

Depuis 2010, le tramadol fait l'objet d'un suivi national d'addictovigilance qui a été confié au CEIP<sup>3</sup> de Toulouse. Lors de la 5<sup>ème</sup> période d'enquête portant sur l'année 2013, il a été observé une augmentation de l'usage détourné du tramadol, dans différents contextes : automédication de troubles psychiques, pour pallier le manque d'opioïdes forts ou chez les polytoxicomanes. De plus, tous les outils du réseau des CEIP ont révélé une augmentation de l'obtention du tramadol de manière illégale. Sur la période 2007-2012, le pourcentage de la part du tramadol dans les décès recensés dans l'enquête DRAMES<sup>4</sup>, a varié entre 0,5 % et 3,2 %.

Les résultats présentés dans ce rapport portent sur les années 2014 et 2015 (6<sup>ème</sup> période d'enquête).

### 2. Données de vente

En tenant compte des données de vente de toutes les spécialités renfermant du tramadol, y compris les associations tramadol/paracétamol, une stabilisation des ventes est constatée sur les deux dernières années analysées par rapport à 2013. Plus précisément, on remarque une augmentation des ventes des spécialités renfermant du tramadol seul et une diminution des ventes des spécialités renfermant du tramadol avec du paracétamol en association.

### 3. Données françaises de pharmacovigilance

Comme dans les enquêtes précédentes, on retrouve dans la BNPV<sup>5</sup> des cas de sevrage avec une dépendance à dose thérapeutique ainsi que des cas d'abus de tramadol.

### 4. Données issues des laboratoires

Depuis l'année 2012, le nombre de cas d'abus/dépendance enregistrés exclusivement par les laboratoires pharmaceutiques diminue (8 en 2014 et 3 en 2015). Il s'agit pour la plupart, de cas de dépendance au tramadol le plus souvent à doses thérapeutiques avec des signes de sevrage.

### 5. Données des CEIP

<sup>1</sup> Organisation Mondiale de la Santé

<sup>2</sup> Autorisations de Mise sur le Marché

<sup>3</sup> Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

<sup>4</sup> Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

<sup>5</sup> Banque Nationale de PharmacoVigilance

- **Notifications spontanées (NotS)**

Le réseau des CEIP a recueilli 69 notifications spontanées concernant le tramadol en 2014 et 85 en 2015. Leur nombre est en augmentation constante ces dernières années. La moyenne d'âge des sujets a diminué et se situe en dessous de 40 ans. Comme dans les enquêtes précédentes, le traitement de la douleur représente le motif principal de début de l'usage du tramadol. Alors que les opioïdes ne sont pas recommandés pour le traitement de la douleur des migraines, cette raison d'usage initial (hors AMM) de tramadol (céphalée/migraine) est observée depuis 2013. Des dépendances ainsi que des céphalées par abus de tramadol ont été notifiées.

La prescription de tramadol pour la substitution de la pharmacodépendance aux opioïdes (hors AMM) est observée pour la première fois dans cette période d'enquête, avec des doses prescrites élevées, supérieures à la dose maximale recommandée. La proportion de cas pour lesquels la durée de consommation dépasse 2 ans (rapportée aux nombres de cas où la durée est précisée) est plus élevée (50 %) que celle observée en 2013 (38 %). Comme dans les enquêtes précédentes, la persistance des prises semble plus souvent liée à la crainte de ressentir les signes du sevrage ou à la recherche d'un effet psychoactif du tramadol qu'au soulagement de la douleur.

Le nombre de cas de polytoxicomanies incluant le tramadol est en augmentation, passant de 6 cas en 2012, à 13 cas en 2013, 24 cas en 2014 et 26 cas en 2015. Depuis 2 ans, la part des cas de polytoxicomanies dans les notifications spontanées concernant le tramadol a dépassé 30 %.

Des crises convulsives liées à un abus de tramadol ont été rapportées (5 en 2014, 2 en 2015).

L'usage détourné par les patients eux-mêmes à des fins autres que l'antalgie ne concernait pas uniquement des cas de polytoxicomanies. Ont été recensés une recherche d'effet de type opioïde (anxiolyse, apaisement, détente, euphorie, hypnotique, sédatif, défonce), une recherche d'effet stimulant (« boost », désinhibition, stimulation dans un contexte de surmenage professionnel), une consommation quand le sujet n'a pas de méthadone, une « correction du manque » (abstinence impossible en raison des signes de sevrage) et consommation par appréhension du syndrome de sevrage, une association à de l'alcool pour essayer de majorer les effets.

- **OSIAP 2014 et 2015 (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)**

Le pourcentage d'ordonnances suspectes contenant du tramadol a fortement augmenté, passant de 0,65 % en 2007 à 9% en 2015. Les spécialités pharmaceutiques renfermant du tramadol seul ou en association au paracétamol se retrouvent à la 4<sup>e</sup> place des substances les plus fréquemment citées en 2014 (après le zolpidem, le bromazépam et la zopiclone) et à la 5<sup>e</sup> place en 2015 (après le zolpidem, la codéine en association, le bromazépam et l'alprazolam). La part de de l'association tramadol/paracétamol dans les citations de tramadol était de 50 % en 2014 et 41,9 % en 2015.

- **OPPIDUM 2014 et 2015 (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)**

En 2015, le pourcentage de fiches produit comportant du tramadol a triplé par rapport à 2010, il s'élève à 0,24 %. Le tramadol figure en 2<sup>ème</sup> position dans le classement des opioïdes, derrière la morphine et devant la codéine. En 2014 et en 2015, respectivement 6/16 sujets et 12/24 sujets prenant du tramadol en majorité prescrit étaient également sous traitement par méthadone ou buprénorphine. Dans environ 1/3 des cas d'usage du tramadol pour un effet correcteur ou substitutif le tramadol était pris conjointement à un traitement par méthadone ou buprénorphine.

- **OPEMA 2015 (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)**

Le pourcentage de fiches produit comportant du tramadol avait dépassé 1 % en 2012, puis avait diminué en se stabilisant autour de 0,8 %. En 2015, le tramadol a toutefois été le médicament opioïde analgésique le plus cité (devant la morphine).

- **SOUSSION CHIMIQUE 2014**

En 2014, trois cas de soumission chimique impliquant le tramadol ont été signalés.

- **DRAMES 2014 (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)**

On ne dénombre pas d'augmentation de décès impliquant le tramadol en 2014 avec 4 décès dont 1 cas où le tramadol est la seule substance impliquée et 3 cas où le tramadol est associé à d'autres substances.

Un décès lié à la consommation de tramadol et de cocaïne est rapporté chez un ancien coureur cycliste professionnel avec antécédent de dopage et d'addictions (Lelong-Boulouard *et al.* 2015).

- **DTA 2014 (Décès Toxiques par Antalgiques)**

En 2014, le tramadol est impliqué dans 48 % des décès de l'enquête DTA (32 décès dont 6 cas où le tramadol est la seule substance en cause) *versus* 42 % en 2013 (32 décès dont 4 cas seul). Il se trouve en première position devant la morphine. Les 5 décès indirects rapportés dans l'enquête DTA étaient associés à la prise de tramadol.

#### **6. Les raisons des usages détournés d'après les données de la littérature et les NotS du réseau des CEIP**

Les raisons des usages détournés sont nombreuses : recherche d'effet récréatif dans un cadre de toxicomanie, recherche d'effet hypnotique, amélioration des performances professionnelles, gestion des événements de vie (automédication à visée antidépressive ou anxiolytique), lutte contre le « manque » ou les signes de sevrage ou encore conduite dopante notamment dans le cyclisme.

#### **7. Signes de sevrage chez les sujets dépendants d'après les NotS du réseau des CEIP**

Parmi les patients dépendants avec des signes de sevrage (y compris à dose thérapeutique et pour une durée d'exposition très courte), l'analyse de ces signes décrits sur une période de 6 ans (226 citations de signes de sevrage) fait apparaître que les signes « psychologiques et psychiques » du sevrage avec principalement les troubles et symptômes de l'anxiété sont plus fréquemment retrouvés que les signes « physiques » (essentiellement douleurs et sueurs). Les signes de sevrage « psychologiques et psychiques » contre lesquels il est difficile de lutter peuvent être à l'origine d'une prise persistante du tramadol comme cela est d'ailleurs clairement précisé dans plusieurs notifications.

#### **Conclusion du rapporteur et discussion :**

D'après l'analyse de ces données d'addictovigilance et l'augmentation de l'utilisation hors AMM du tramadol, il apparaît indispensable de sensibiliser les professionnels de santé sur le mésusage et les abus ainsi que les usages détournés y compris dans un contexte de conduites dopantes en milieu sportif. Il est rappelé que le tramadol n'est pas recommandé dans le traitement de la crise migraineuse. Le tramadol, prescrit comme traitement de substitution pour une dépendance aux opioïdes est à surveiller et à proscrire. Sur le plan pharmacologique, la prise de tramadol avec recherche de ses effets opioïdes ne présente pas d'intérêt lors de la prise concomitante d'autres opioïdes et il est inutile de prescrire le tramadol conjointement à un opioïde fort tel que la méthadone ou la buprénorphine dans le but d'augmenter les effets de ces médicaments de substitution aux opioïdes. Le recours à de fortes doses de tramadol risque de provoquer des crises convulsives ainsi que des effets indésirables graves liés à ses effets monoaminergiques.

Le rapporteur rappelle la nécessité d'évaluer si les patients présentent un usage problématique du tramadol et, dans de tels cas, de communiquer entre professionnels de santé.

Un membre du comité technique insiste aussi sur les signes de syndrome de sevrage « psychologiques et psychiques » qui semblent fréquents à l'arrêt du traitement et contre lesquels il est difficile de lutter ; et cela même lorsque le tramadol a été pris dans des conditions normales d'utilisation (traitement de courte durée, doses thérapeutiques). Ces signes de sevrage peuvent être à l'origine des prises persistantes notamment à visée anxiolytique, antidépressive ou hypnotique.

Le rapporteur réitère son souhait quant à harmoniser les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des AMM renfermant du tramadol (risque d'abus et dépendance même à dose thérapeutique, nécessité de prendre en charge les syndromes de sevrage, éviter d'interrompre brutalement le traitement même s'il est de courte durée, ne pas le prescrire comme traitement de substitution ou de sevrage aux opiacés). L'Ansm précise que ces AMM viennent d'être mises à jour en ce sens en septembre 2016 pour les spécialités princeps uniquement. Les modifications des AMM génériques suivent.

#### **Conclusion du Comité technique**

**Compte-tenu de l'augmentation régulière du nombre de cas d'abus et de dépendance impliquant le tramadol et de son obtention majoritairement sur prescription médicale, le comité technique approuve les propositions du rapporteur quant à une nécessaire communication prochaine auprès des professionnels de santé concernés (médecins généralistes, spécialistes, pharmaciens et dentistes). Cette communication devra être ciblée sur :**

- **le rappel des indications de l'AMM du tramadol, en précisant que le tramadol n'est pas recommandé pour le traitement de la douleur migraineuse ni dans le traitement de substitution des opioïdes ;**



- le risque de dépendance mêmes à doses thérapeutiques et parfois pour des traitements de très courte durée (une semaine) et la nécessité de prise en charge des signes de sevrage ;
- les risques liés à l'abus (crises convulsives et décès) ;
- l'usage détourné (et notamment les conduites dopantes en milieu sportif) ;
- la nécessité d'évaluer si les patients présentent un usage problématique du tramadol.

<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>
<b>2.2</b>	<b>Présentation des résultats du suivi national d'addictovigilance des spécialités contenant du fentanyl transmuqueux</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Nancy

## 1. Introduction

Le fentanyl, analgésique opioïde de synthèse réservé à l'anesthésie jusqu'aux années 90, a vu ses indications et ses utilisations élargies avec le développement de formes non injectables : d'abord la forme transdermique en 1998 puis, depuis 2002, des formes transmuqueuses à libération immédiate. Les spécialités contenant du fentanyl d'action rapide sont indiquées uniquement dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

La molécule de fentanyl étant connue pour son potentiel d'abus/dépendance et de toxicité élevés, son utilisation dans des formes d'action rapide, à la biodisponibilité importante, majore ces risques. Cinq des 7 spécialités de fentanyl transmuqueux actuellement commercialisées en France (3 formes buccales, Abstral®, comprimé sublingual, Actiq®, comprimé avec applicateur buccal, Effentora®, comprimé gingival, et 2 solutions pour pulvérisation nasale, Instanyl® et Pefcent®) font l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR), dans lesquels les risques potentiels et identifiés sont : le mésusage (utilisation hors AMM aussi bien en termes d'indication que de modalités du traitement), la pharmacodépendance, le surdosage, le passage d'une forme à une autre sans respect des règles de titration.

Ces spécialités sont par ailleurs soumises à un suivi national de pharmacovigilance et un suivi d'addictovigilance coordonnés par le CRPV et le CEIP de Nancy. Pour ce troisième point d'enquête, couvrant la période 01/01/2013-31/12/2015, les résultats incluent les données transmises par les laboratoires ainsi que les données des réseaux de vigilance (CRPV et CEIP).

## 2. Résultats

Sur la période étudiée, les chiffres de vente, exprimés en nombre d'unités vendues, se stabilisent pour toutes les spécialités, exception faite de Pefcent® (en augmentation).

### a. Notifications spontanées

Un total de 346 cas a été rapporté. Le taux de notifications le plus élevé par rapport au nombre de patients traités concerne les spécialités Effentora® et Instanyl®. Ces cas concernent majoritairement des femmes (52 %). Dans 75 % des cas rapportés on retrouve au moins un risque identifié dans le PGR et plus de la moitié de ces cas concernés par des risques identifiés sont graves. Les tranches d'âge les plus concernées sont les tranches 40 à 59 ans et 60 à 79 ans (environ 60 % au total).

Les signalements concernent principalement une prescription dans une indication non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (52 %), un problème de traitement de fond qui est inexistant ou insuffisant (24 % dont 73% de ces cas où il est inexistant), une dose excessive prescrite (26 %), et des cas d'abus et/ou dépendance (32 % dont 72 % surviennent dans un contexte de prescription dans une indication non conforme à l'AMM).

L'évolution depuis le dernier bilan (point 2 : 01/08/11-31/12/12) montre que la prescription dans une indication non conforme à l'AMM reste majoritaire (63 % lors du point 2 et 52 % lors du point 3), que la part de traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant diminue (47 % vs 24 %), celle de la dose excessive prescrite est stable (28 % vs 26 %) alors que celle d'abus et/ou dépendance augmente (23 % vs 32 %). A noter que, parmi les cas d'abus/dépendance, la part de prescription dans une indication hors AMM

augmente (67 % vs 72 %). A noter aussi, que, les cas étant souvent peu renseignés, notamment en ce qui concerne l'indication et les modalités du traitement (présence d'un traitement de fond à dose suffisante, présence d'une période de titration, posologie,...), les données chiffrées présentées doivent être considérées comme des données *a minima*, sous-estimant possiblement la part des prescriptions hors AMM.

Les prescriptions non conformes à l'AMM (indication hors AMM, absence de traitement de fond ou encore dose excessive prescrite) exposent davantage les patients traités par ces spécialités aux risques connus des opioïdes, et en particulier du fentanyl, à savoir les risques toxique et de pharmacodépendance.

Les indications hors AMM sont majoritairement des douleurs rhumatologiques (29 % vs 27 % pour le point 2), des douleurs liées aux soins/escarres (en diminution : 4 % vs 16 % pour le point 2), des douleurs neuropathiques (10 % vs 12 % pour le point 2), une fibromyalgie (7 % vs 5% pour le point 2), en post-chirurgie (en augmentation : 8 % vs 2, 4 % pour le point 2), des douleurs gastro-intestinales (5 % vs 5 % pour le point 2) et des douleurs chroniques et/ou non cancéreuses sans autre précision (20 % vs 22 % pour le point 2).

Le type de prescripteurs, renseigné dans 31 % des cas avec indications hors AMM, montre que 64 % des prescripteurs sont des médecins généralistes.

Sur les 346 cas signalés, 112 (32 %) concernent un abus et/ou une dépendance. Les spécialités les plus concernées par ces cas sont Instanyl<sup>®</sup>, Actiq<sup>®</sup> et Effentora<sup>®</sup>. Il s'agit principalement de femmes et l'âge médian est de 47,5 ans.

Dans 72 % des cas d'abus et/ou dépendance, le fentanyl est prescrit dans une indication qui n'est pas celle autorisée par l'AMM. La fréquence d'administration est généralement supérieure aux 4 prises par jour recommandées (dans plus de 60 % des cas). Des antécédents psychiatriques sont rapportés dans 24 % des cas, et des antécédents d'abus dans 20 % (majoritairement de médicaments antalgiques morphiniques). A noter que dans la moitié des cas d'abus et/ou dépendance, une tentative de diminution de dosage ou de sevrage est rapportée.

Parmi les 112 cas d'abus et/ou de dépendance, dans plus de 40 % des cas ont été rapportés des effets indésirables (dont une inefficacité et un syndrome de sevrage mais aussi des problèmes dentaires). A noter que dans 10 % des cas d'abus et/ou dépendance, il est rapporté que le patient consomme le fentanyl transmuqueux pour un effet autre qu'antalgique (effet euphorisant, antidépresseur, positif, stimulant, etc.). Enfin, deux décès dans un contexte d'abus et/ou dépendance ont été rapportés : 1 cas où l'indication était conforme à l'AMM et 1 cas où elle ne l'était pas.

#### **b. Données des outils du réseau d'addictovigilance**

Les données des outils spécifiques des CEIP confirment la problématique d'abus et de dépendance liée au fentanyl transmuqueux.

Une augmentation des Ordonnances Suspectes - Indicateur d'Abus Possible (OSIAP) impliquant des spécialités de fentanyl transmuqueux est observée entre la période globale 2013-2015 (8 en 2013, 6 en 2014 et 3 en 2015) et la période 2011-2012 (1 en 2011 et 1 en 2012).

L'enquête Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées (ASOS) met en évidence une proportion en diminution en comparaison des années 2011 et 2012, mais qui demeure importante, de prescriptions hors AMM pour la période 2013 à 2015 (35 % de hors AMM sur 30 citations en 2015).

L'enquête Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances (DRAMES) ne fait état d'aucune fiche DRAMES en 2013 et 2014 et l'enquête Décès Toxiques Antalgiques (DTA) fait état d'une fiche DTA en 2013.

Le nombre de citations rapportées dans les enquêtes Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM) et Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire (OPEMA) est faible et stable, on note cependant des premiers signalements dans l'enquête OPEMA, totalement absents sur la précédente période. Les données confirment le profil des abuseurs et dépendants, à savoir des femmes, d'âge médian de 52 ans, avec des antécédents d'abus et de dépendance à des substances médicamenteuses.

Enfin, les données de l'Assurance Maladie de la région ACAL (Alsace, Champagne-Ardenne, Lorraine) montrent que seuls environ 50 % des patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'une spécialité à base de fentanyl d'action rapide ont une Affection de Longue Durée (ALD) cancer. Cela laisse

supposer des prescriptions hors indications cancéreuses. D'autre part, ces données montrent que, pour environ 40 % des patients avec une ALD cancer, donc a priori traités dans la bonne indication, on ne retrouve pas d'association du fentanyl transmuqueux avec un traitement de fond opioïde. Enfin, ces données mettent également en exergue des proportions non négligeables de patients avec une ALD cancer bénéficiant cependant d'une dose supérieure à celle recommandée par l'AMM.

### 3. Conclusion du rapporteur

Les données de vente sont plutôt stables sur la période d'étude.

Deux points sont à mettre en exergue dans les résultats de ce 3<sup>ème</sup> point du suivi national d'addictovigilance du fentanyl transmuqueux :

- le mésusage persiste en proportions importantes, notamment en terme d'indications hors AMM, et ceci malgré la communication de l'ANSM en septembre 2013.
- La problématique d'abus et de dépendance est, elle, en augmentation par rapport à la précédente période de suivi.

A noter, qu'aucun cas d'exposition accidentelle pédiatrique n'a été signalé dans les cas transmis dans le cadre du suivi national, mais nous pouvons nous interroger sur les données de toxicovigilance.

Le rapporteur propose :

- de maintenir le suivi national d'addictovigilance,
- de limiter l'accès à ces traitements par fentanyl transmuqueux aux seuls patients auxquels ils sont destinés afin de limiter et prévenir les problèmes d'abus et de dépendance ainsi que les effets indésirables liés aux opioïdes. Il propose ainsi, d'encadrer la prescription (prescription initiale réservée aux spécialistes, application des récentes recommandations de bonne pratique clinique de la Société française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) sur l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte) et d'impliquer les caisses d'assurance maladie dans la surveillance des prescriptions hors AMM,
- d'informer les professionnels de santé (harmonisation des RCP et mise à jour de la rubrique 4.8 sur l'abus et la dépendance) ;
- et d'engager une réflexion sur les modalités de sevrage des patients dépendants au fentanyl transmuqueux.

### Discussion du Comité technique

Le Comité technique souligne la persistance de la prescription non conforme à l'AMM des fentanyl à action rapide. Une diminution des cas rapportés par rapport au bilan de la deuxième période est observée. Toutefois, cette diminution doit être interprétée avec précaution en raison du nombre important de cas peu ou pas renseignés.

Les cas d'abus et de pharmacodépendance restent préoccupants du fait que cette problématique concerne majoritairement des patients auxquels le traitement n'était pas destiné selon l'AMM (dans 72 % des cas d'abus et/ou dépendance l'indication est non conforme à l'AMM).

Afin de mieux encadrer la prescription des fentanyl transmuqueux, plusieurs propositions sont discutées telles que sa restriction à certains spécialistes et la mise en place d'un carnet patient ou d'un registre patient à renseigner à l'initiation et au cours d'un traitement par une spécialité de fentanyl transmuqueux.

Les données d'addictovigilance devraient être complétées par celles de toxicovigilance avec l'analyse des cas d'intoxication chez les adultes et les enfants, volontaires et involontaires, ceci afin d'évaluer la toxicité et de compléter les données d'abus/dépendance.

Concernant l'information contenue dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP), les spécialités pharmaceutiques font l'objet de procédures européennes différentes, par conséquent, une harmonisation pourra être proposée lors du prochain rapport périodique de sécurité du fentanyl (Periodic Safety Update Single Assessment – PSUSA).

### Conclusion du Comité technique

**Le Comité technique souhaite que le réseau de toxicovigilance soit saisi pour compléter les données avec les cas d'intoxication aux spécialités contenant du fentanyl d'action rapide.**

**Compte-tenu des différentes problématiques liées à l'utilisation des antalgiques opioïdes (prescription non conforme, abus, dépendance, mésusage), l'Ansm propose que les données du suivi du fentanyl transmuqueux soient discutées en Commission des Stupéfiants et Psychotropes,**

en particulier lors d'une commission qui traiterait l'ensemble des antalgiques opioïdes. Cette commission permettra de prendre des mesures adaptées et cohérentes et de faire une communication plus large et pertinente sur l'ensemble de la classe thérapeutique. Le Comité technique est favorable à cette proposition.

**Le suivi national d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl transmuqueux est maintenu.**

*NOTE POST-CT : L'identification de doublons post-CT et l'apport de précisions ont conduit à quelques modifications intégrées dans la version finale du rapport. Ces modifications ne changent en rien les tendances et conclusions présentées en CT.*

*On compte ainsi un total de 344 cas et non plus 346 (élimination de 2 doublons) dont 109 cas d'abus et/ou dépendance et non plus 112 (élimination de 3 cas dont les 2 doublons).*

*Les pourcentages présentés en comité technique rapportés ci-dessus restent néanmoins identiques à l'exception des données suivantes : parmi les cas d'abus et/ou dépendance on retrouve 28 % de cas avec des antécédents psychiatriques (et non plus 24 %), 24 % de cas avec des antécédents d'abus (et non plus 20 %) ainsi que 14 % de cas avec un effet recherché autre qu'antalgique (et non plus 10 %).*

<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>
<b>2.3</b>	<b>Présentation des résultats complets de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités contenant du méthylphénidate</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Paris

### 1. Introduction

Le méthylphénidate (MPH) est un médicament stupéfiant commercialisé en France dans l'indication : « Trouble Déficit de l'Attention / Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus ». La forme à libération immédiate (RITALINE® 10 mg, comprimé) a, de plus, l'indication : « Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de 6 ans et plus ». Toutes les spécialités à base de méthylphénidate sont soumises à des conditions de prescription et de délivrance restreintes : prescription initiale et renouvellements annuels réservés aux spécialistes et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie (ou aux centres du sommeil pour Ritaline® 10 mg du fait de son indication en deuxième intention dans la narcolepsie).

Une enquête nationale d'addictovigilance a été ouverte en 2004 en raison des signalements d'usage détourné et de prescriptions chez l'adulte, en dehors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les principaux objectifs de cette enquête qui a été confiée au CEIP de Paris, sont de surveiller l'abus, la dépendance et les usages détournés, d'étudier le profil des sujets consommateurs de MPH et de détecter les signaux éventuels liés à l'usage de MPH.

Son actualisation permet de faire un nouvel état des lieux sur l'usage détourné des spécialités renfermant du MPH et de mesurer l'impact du rappel des conditions de prescription et de délivrance réalisé par l'ANSM en septembre 2012.

### 2. Méthodes

Les cas issus des laboratoires, des réseaux des CEIP et de la BNPV (Base Nationale de Pharmacovigilance), enregistrés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 décembre 2015, ont été analysés. Comme pour les enquêtes précédentes, les requêtes ont porté spécifiquement sur les critères d'addiction, d'abus et d'usage détourné dans un cadre de stimulation, d'amélioration des fonctions cognitives ou intellectuelles mais également dans un contexte récréatif, de toxicomanie ou de « défonce ». Les données de ventes/remboursements, de Open Medic 2014, des outils du réseau et des données de l'Agence de Santé Publique (ADALIS<sup>6</sup>) ont également été analysées.

### 3. Résultats

#### 3.1. Données d'exposition - Chiffres de vente (en officine seulement) et données de remboursement de l'Assurance Maladie

##### Chiffres de vente en officine de toutes les spécialités

D'une manière générale, on observe depuis 2005 une augmentation croissante du volume des ventes de MPH, toutes spécialités et tous dosages confondus. RITALINE® 10 mg à libération immédiate reste la spécialité la plus vendue. Il y a cependant quelques disparités dans la cinétique des ventes selon les spécialités et les dosages.

##### Chiffres de remboursements par la CPAM <sup>7</sup>

Ces éléments sont issus de la base de données du site « Ameli ». Les données de remboursement de

<sup>7</sup> Caisse Primaire d'Assurance Maladie



chacune des spécialités se superposent globalement à celles des ventes.

### **3.2. Analyse des notifications spontanées (NotS) sur la période 2014-2015**

Comme en 2013, le nombre de cas signalés de troubles liés à l'usage de MPH (abus/dépendance) avérés ou suspectés, s'élevait à 38 en 2014. En revanche, en 2015, ce nombre augmente à 50 cas (soit 88 cas sur la période 2014-2015). Les cas sont majoritairement issus du réseau des CEIP.

Les spécialités Ritaline® sont les spécialités les plus fréquemment impliquées dans les cas rapportés (52,4 % en 2013, 73,2 % en 2014 et 75,5 % en 2015).

En 2014, la majorité des cas est retrouvée en Languedoc-Roussillon, en région PACA-Corse puis en Aquitaine. En 2015, la répartition géographique des cas prédomine en Languedoc-Roussillon, puis à égalité en région PACA-Corse et Ile de France. D'autres nouveaux territoires voient leur nombre de cas augmenter dont Bordeaux, Caen, Clermont Ferrand et Nancy.

Parmi ces 88 cas, 70 sont des hommes. L'âge moyen est 35,3 ans [13 - 66]. Les antécédents des patients sont renseignés pour 59 cas (67 %) dont 48 avec des troubles de l'usage de substances (dont 17 fois la cocaïne et 9 fois l'amphétamine). La consommation de substances psychoactives est mentionnée pour 60 cas (68 %). On retrouve des opiacés pour la majorité des cas (n=50 dont 32 cas avec un traitement de substitution aux opiacés, 14 cas avec du Skénan®, 2 cas avec de l'oxycodone, 1 cas avec Actiskénan® et 1 cas avec Néocodion®) et des stimulants (n=18) en second lieu. Pour dix cas, une consommation d'alcool est associée.

L'effet recherché avec cette consommation de MPH n'est renseigné que pour 22/88 cas. L'effet « stimulant/speed » est le principal effet recherché (n=10) puis vient le « sevrage/substitution de la cocaïne » (n=5), la « sédation » (n=2), « l'effet agréable » (n=1), le « dopage intellectuel » (n=1), « l'excitation sexuelle » (n=1), la « correction du syndrome de sevrage de méthadone » (n=1) et le « contrôle du corps et de l'esprit » (n=1).

Le mode d'obtention de ces spécialités est renseigné pour 57 cas (60 mentions, car 3 patients ont déclaré 2 modes d'obtention) sur la période étudiée avec une obtention majoritaire par prescription médicale n=18 (2015) et n=12 (2014) et par « deal » n=10 (2015) et n=5 (2014).

Les posologies prises sont connues dans 53 cas (60 %) : pour 3 cas il s'agit d'une prise unique entre 10 et 108 mg, pour 13 cas la posologie prise est inférieure à 60 mg/j et pour 37 cas supérieure à 60 mg (jusqu'à 3 à 4 g/j).

Une prise régulière est renseignée pour 31 cas (35 %), prise pouvant varier de quelques mois à plusieurs années (jusqu'à 10 ans).

La voie d'administration est connue pour 69 cas (78 %). Certains patients signalent plusieurs modes d'administration, totalisant 76 mentions. Contrairement aux années précédentes, la voie intraveineuse est ici prépondérante avec 46 cas (26 en 2015, 20 en 2014) *versus* 13 en 2013. La voie orale est signalée dans 23 cas dont 3 en parachute, la voie nasale dans 5 cas et la voie sublinguale et inhalée dans un cas chacune.

Concernant les complications liées au MPH, il est notifié au moins un effet secondaire chez 44 patients. Il est parfois difficile d'attribuer l'effet au seul MPH tant les associations à d'autres substances sont importantes et les dossiers insuffisamment documentés. Les principales complications décrites sont :

- des troubles cardiovasculaires avec tachycardie (1 infarctus du myocarde, 1 malaise avec douleurs thoraciques, 1 décompensation cardiaque droite chez un consommateur par voie intraveineuse de substances psychoactives et 1 cas de bradycardie avec notion de contractures musculaires dans un contexte d'injection de MPH),
- des troubles neuropsychiatriques (22 cas avec notamment des cas d'agitation/agressivité et des états délirants confusionnels ou psychotiques),
- des complications inflammatoires et infectieuses liées à l'injection pour 10 cas (principalement des abcès cutanés).

### **3.3. Données des outils spécifiques du réseau d'addictovigilance**

#### **3.3.1. OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) – période enquête et hors enquête**

L'enquête OSIAP fait apparaître 23 ordonnances falsifiées en 2012, 13 en 2013, 8 en 2014 et 21 en 2015.

Les patients sont âgés entre 20 et 40 ans en 2014 et entre 43 et 63 ans en 2015.

En 2015, Ritaline® est la spécialité majoritairement retrouvée (20 cas sur 21).

Les critères de détournement qui prédominent en 2014-2015 sont « le vol » (13 % et 48 %) et « la falsification » (38 % et 37 %) qui n'existait pas en 2012-2013. Dans l'enquête précédente, « la modification » et « l'incohérence » des ordonnances prédominaient.

### **3.3.2.OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)**

Sur les deux dernières années étudiées, 61 fiches « patients » ont été documentées auprès des centres d'enquêtes (32 en 2014 et 29 en 2015) et le méthylphénidate représente respectivement 0,65 % et 0,58 % de l'ensemble des fiches pour chaque année (vs 0,48 % en 2013).

Le nombre de cas est toujours plus important dans la région PACA-Corse mais on note en 2015 une diminution par rapport à 2014 (20 vs 11) et une augmentation dans d'autres régions (Languedoc-Roussillon, Auvergne, Pays de la Loire, Ile de France, Rhône-Alpes et Lorraine).

L'échantillon comporte une nette majorité de patients de sexe masculin (85 %), âgés de 22 à 57 ans avec une moyenne de 39 ans (vs 36,1 en 2012-2013).

Cinquante-deux sujets sont traités par un traitement de substitution aux opiacés dans le cadre d'un protocole médical (vs 35 dans l'enquête précédente), par méthadone dans 40 cas et par buprénorphine haut dosage dans 12 cas. Vingt et un patients (34 % de l'ensemble des cas mais 90 % des cas renseignés) sont injecteurs d'autres substances dont un médicament contenant du sulfate de morphine dans 14 cas, un médicament contenant de la buprénorphine haut dosage dans 2 cas et un médicament contenant de la méthadone gélule dans 1 cas.

La spécialité la plus fréquemment citée est Ritaline® (53 cas, 87 %), suivie par Concerta® (4 cas), puis Quasym® (2 cas) et MPH SAI<sup>8</sup> (2 cas). Pour toutes ces spécialités, aucune précision sur la forme galénique (libération immédiate ou prolongée) n'est donnée.

Le MPH est consommé par voie intraveineuse dans 34 cas (56 %), par voie orale dans 21 cas et par voie nasale dans 6 cas. On note une consommation associée d'alcool dans 13 cas dont avec une alcoolodépendance dans 8 cas.

Le mode d'obtention est connu dans 58/61 cas, associant un ou deux modes différents (66 mentions au total). Le produit est obtenu sur prescription médicale dans 28 cas (42 %), par « deal » dans 24 cas (36 %) et par don dans 10 cas (10 %).

### **3.3.3.OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)**

L'enquête réalisée en 2014 et 2015 révèle 4 cas d'usage détourné de MPH : 1 en 2015 et 3 en 2014 (vs 0 en 2013 et 7 en 2012). Ritaline® est la seule spécialité déclarée sans précision du dosage, ni de la forme galénique. Trois cas sont issus de la région PACA-Corse et 1 cas dans la région Centre. Il s'agit de 4 hommes, d'âge moyen 32,7 ans. L'administration est *per os* dans trois cas, par voie IV dans un cas.

### **3.3.4.DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)**

Aucune spécialité contenant du MPH n'est directement impliquée dans un cas de décès répertorié par l'enquête DRAMES. Cependant, un cas en rapport avec la consommation de NPS a été rapporté en 2014. Bien que la concentration du MPH soit beaucoup moins importante que celles des autres substances, elle reste toxique (4 fois la concentration thérapeutique) et aurait pu potentialiser des effets pharmacotoxicologiques.

### **3.3.5.Soumission chimique**

Aucun cas impliquant le MPH n'a été rapporté dans l'enquête nationale sur la soumission chimique.

## **3.4. Autres signalements**

### **3.4.1.Cas de prescriptions hors AMM**

On comptabilise 33 cas de prescriptions hors AMM (15 en 2014 et 18 en 2015). Les patients sont âgés en moyenne de 34,4 ans et sont majoritairement des hommes (64 %). Les tranches d'âge les plus représentées sont les 20-29 ans et les 40-49 ans. La spécialité Ritaline® est prescrite dans 15 cas (dont la forme à libération prolongée dans 10 cas, à libération rapide dans 1 cas et sans renseignement dans 4 cas), Concerta® dans 13 cas et Quasym® dans 4 cas. La voie d'administration est orale dans tous les cas.

Les indications signalées par les déclarants sont : le TDAH/hyperactivité pour 19 cas, la narcolepsie/hypersomnie dans 2 cas, des troubles de l'humeur dans 2 cas, des troubles neurologiques dans 1 cas, une démence sénile pour 1 cas, un sevrage à la cocaïne dans 1 cas et non précisées dans 7 cas. La durée du traitement varie de quelques jours à 5 ans. La posologie est connue dans 29 cas variant de 10 mg à 100 mg/j (> à 60 mg/j pour 10 cas).

---

<sup>8</sup> Sans autre information



### 3.4.2. Etude réalisée par le CEIP de Montpellier

Dans le cadre d'une étude réalisée par le CEIP de Montpellier durant l'été 2015 auprès de 20 structures (CSAPA<sup>5</sup> et CAARUD<sup>9</sup>) en Languedoc-Roussillon pour évaluer l'usage détourné du MPH, 27 cas ont pu être analysés. Ils concernent des hommes dans 78 % des cas, avec des antécédents de TDAH pour 15 % d'entre eux. L'usage de substance(s) psychoactive(s) par voie IV est observé pour 84 % des sujets. Le mode d'obtention est principalement le « deal ». Une prescription médicale est retrouvée dans 17 % des cas, une falsification d'ordonnance dans 14 % des cas et une prescription multiple dans 5 % des cas. L'effet recherché ou la motivation à consommer est « la stimulation » dans 25 % des cas, la sensation de « bien-être » dans 14 % des cas et le coût réduit du produit dans 12 % des cas.

### 3.4.3. Drogues-Info-Service

Cinquante-six appels ont été enregistrés via la base « Drogues-Info-Service » relative aux demandes d'informations (base de données ADALIS) sur la période allant de janvier 2014 à décembre 2015. Les appels concernaient pour 31 cas des demandes en lien avec un traitement ancien, actuel, souhaité ou refusé, pour 16 cas des demandes en lien avec un usage récréatif, pour 3 cas le dopage intellectuel et pour 6 cas des renseignements sur les phénidates de façon générale.

### 3.5. Données de la littérature

Les données récentes de la littérature se focalisent sur la toxicité, le risque de l'apparition des troubles liés à l'usage de substances psychoactives (TUS) et surtout sur l'usage du MPH par des étudiants dans le cadre du dopage cognitif.

En Islande, le MPH reste la substance la plus fréquemment abusée par voie IV (65 % des cas) et la préférée par 63 % des sujets. Cette préférence repose sur la connaissance exacte du produit utilisé (77 % des cas) et de la dose consommée (72%), de meilleurs effets (72 %), la disponibilité (38 %), son faible coût (22%) et les effets secondaires moins fréquents qu'avec d'autres stimulants injectés (12 %) (Bjarnadottir, 2015). La forme galénique utilisée est, dans 96 % des cas, la forme à libération prolongée (Bjarnadottir, 2016).

Le développement à l'âge adulte de troubles liés à l'usage de SPA chez les patients TDAH et traités par MPH fait l'objet de nombreuses discussions et contradictions. Il serait dépendant de l'âge du début de traitement des patients. Pour certains auteurs, un début précoce dans l'enfance réduirait le risque ou protégerait les sujets de ces troubles à l'âge adulte (Wilens, 2003), ce risque augmentant (x1,46/an) avec l'âge des patients enfants et adolescents (Dalsgaard, 2014). Cette hypothèse n'est pas confirmée dans d'autres études comme celle de Molina en 2013 qui conclut à l'absence d'effet protecteur ou de risque au développement de ce trouble.

L'usage détourné du MPH par les étudiants n'est pas nouveau et a été exposé dans les précédentes enquêtes. En France, cette utilisation détournée dans un objectif de dopage académique a récemment fait l'objet d'une étude auprès d'une communauté d'étudiants en médecine et de médecins (n=1718, moyenne d'âge de 27 ans). Le méthylphénidate est cité par 1,5 % des sujets (Fond, 2016).

### Conclusions et propositions du rapporteur

L'actualisation montre que l'usage détourné et le mésusage du MPH persistent malgré les messages d'information diffusés par l'ANSM sur le plan national ou par certaines ARS. Le mode d'obtention du MPH dans les NOTS relève majoritairement d'une prescription médicale, le marché de rue en découlant secondairement.

Le rapporteur propose donc les mesures suivantes :

- Un rappel des conditions de prescription et de délivrance et de l'obligation de mettre en place des mesures correctives avant toute prescription de MPH, comme cela est précisé dans l'AMM.
- L'inscription du MPH sur la liste des médicaments rétrocedés par les pharmacies à usage intérieur risque de pénaliser les patients et leur famille, l'inscription sur la liste des médicaments d'exception, avec une étude d'impact de cette mesure serait plus adaptée pour limiter éventuellement les

<sup>9</sup> Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues

prescriptions hors AMM.

- La réalisation d'un bilan et d'une surveillance cardiaque chez les usagers qui abusent de MPH. En effet, 1 cas d'épaississement de la valve mitrale survenu à dose thérapeutique chez un adulte a été rapporté au réseau de pharmacovigilance. Les résultats d'une étude expérimentale *in vitro* réalisée sur les récepteurs 5HT2B mettent par ailleurs en évidence une faible affinité agoniste du méthylphénidate pour ces récepteurs, observée à une concentration 200 fois supérieure aux concentrations utilisées chez l'Homme. Les abuseurs de MPH, consommant des doses élevées, souvent par voie intraveineuse, ils pourraient être plus exposés au risque de développer des valvulopathies, si ce risque était avéré.

Le rapporteur propose également qu'il soit demandé à l'Assurance maladie un bilan des contrôles qu'elle a pu effectuer sur le respect des règles de prescription et de délivrance du méthylphénidate par les professionnels de santé.

### **Discussion**

En septembre 2012, une lettre à destination des professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens) a été diffusée par les laboratoires à la demande de l'ANSM afin de rappeler les conditions de prescription et de délivrance ainsi que les recommandations pour instaurer et surveiller un traitement par méthylphénidate. Un nouveau rappel a récemment été effectué par l'Ordre des Pharmaciens.

Il conviendrait de savoir si les usages abusifs relèvent d'une dépendance primaire, c'est-à-dire si les consommateurs seraient devenus dépendants du MPH, ou d'une dépendance secondaire. Les données suggèrent que la majorité des consommateurs abusifs de MPH ont des antécédents de toxicomanie pour des substances diverses, et qu'à l'inverse, la proportion de jeunes adultes auxquels le MPH a été prescrit pour un TDAH pendant leur enfance, et qui auraient développé une dépendance au produit, est faible.

Afin de proposer des actions appropriées, il serait intéressant d'évaluer le pourcentage de personnes susceptibles d'abuser du MPH dans les 3 populations suivantes : les patients qui ont été traités pendant l'enfance et qui, à l'âge adulte, développent un mésusage du produit, les patients qui ont été diagnostiqués et traités à l'âge adulte et les usagers dépendants à diverses substances différentes.

La proposition d'inscrire les spécialités contenant du méthylphénidate sur la liste des médicaments rétrocedés, obligeant les patients à se rendre tous les 28 jours dans une pharmacie à usage intérieur, apparaît trop contraignante pour les patients et leur famille. Même si les données tendent à montrer un développement de l'abus et du mésusage du MPH, les enfants atteints de TDAH représentent la majorité des bénéficiaires des prescriptions de MPH.

Le statut de médicament d'exception a par ailleurs été discuté. Il s'agit de soumettre des médicaments particulièrement coûteux à une prescription particulière pour permettre leur prise en charge par l'Assurance maladie. Si le médicament est prescrit en dehors de l'AMM, il n'est pas remboursé.

Le MPH présente des risques cardiovasculaires connus. Concernant plus spécifiquement le risque potentiel de valvulopathie, le Comité technique de Pharmacovigilance a notamment demandé que l'avis de la société française de cardiologie pédiatrique soit sollicité sur la pertinence d'effectuer une échocardiographie avant le début du traitement et sur l'intérêt de l'effectuer avant mise en place du traitement s'il n'y a pas de surveillance pendant le traitement.

Les risques valvulaires induits par l'injection chronique de MPH par voie intraveineuse sont à évaluer.

### **Conclusion du comité technique**

**Ce dossier sera programmé à la prochaine commission des stupéfiants et psychotropes. La question de la répartition des cas « enfants/adultes, traités/abuseurs » devra être plus précisément étudiée.**

**Compte-tenu de la nécessité de continuer la surveillance, l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités contenant du méthylphénidate va être remplacée par un suivi national d'addictovigilance.**

<b>3.</b>	<b>Dossiers Thématiques</b>
<b>3.1.</b>	<b>Présentation des résultats de l'enquête « OSIAP 2015 »</b>
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Toulouse

### 1. Présentation

L'enquête OSIAP est un système de recueil permettant d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine. Elle permet aussi de classer les médicaments les plus détournés par rapport aux chiffres de vente. Il est ainsi possible de comparer les tendances observées et d'évaluer l'impact des mesures de prévention mises en place.

Gérée par le CEIP de Toulouse, elle est alimentée par les réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine animés localement par les CEIP. Chaque année, la surveillance des ordonnances suspectes se déroule au cours de deux périodes de 4 semaines chacune, en mai et novembre. Hors période d'enquête, les pharmacies d'officine peuvent signaler des ordonnances suspectes dans le cadre de notification de cas d'abus.

### 2. Résultats

En 2015, le nombre total d'ordonnances mentionnant au-moins un médicament est de 955, dont 250 (26 %) recueillies pendant la période d'enquête et 705 (74 %) en dehors de la période d'enquête (dite hors-enquête). Le nombre de médicaments cités est de 2048.

#### a. Caractéristiques des patients

Dans 29,5 % des cas, le patient est connu de la pharmacie.

Les demandeurs sont des hommes dans 52 % des cas et des femmes dans 48 % des cas.

Leur âge moyen est de 43,7 ans  $\pm$  15,7 ans.

#### b. Caractéristiques des ordonnances suspectes

Les ordonnances suspectes sont :

- des ordonnances simples dans 41,0 % des cas (41,0 % en 2014),
- des ordonnances sécurisées dans 14,7 % des cas (11,4 % en 2014),
- des ordonnances bizones dans 9,4 % des cas (8,0 % en 2014),
- des ordonnances hospitalières dans 6,4 % des cas (10,9 % en 2014).

Le critère de suspicion le plus fréquent est la falsification d'ordonnances (fausse ordonnance) avec 64,9 % (*versus* 63,1 % en 2014 et 46,9 % en 2013). Les autres critères de suspicion sont notamment le contexte (par exemple le refus de présentation de la carte vitale), la calligraphie suspecte, le vol, les critères de modifications d'ordonnance (posologie, durée de prescription, nombre de boîtes, etc.).

#### c. Répartition des médicaments

Les médicaments les plus cités sont les médicaments du système nerveux (72,4 % des cas *vs* 76,1 % en 2014), suivis des médicaments des voies digestives et du métabolisme (6,5 % des cas *vs* 5,9 % en 2014). Le zolpidem, la codéine en association (2ème *vs* 6ème position en 2014), le bromazépan, l'alprazolam, le paracétamol, la buprénorphine et la morphine sont les substances les plus citées (respectivement 36,2 %, 10,5 %, 9,5 %, 9,3 %, 7,6 %, 6,9 % et 6,8 % des citations).

En ce qui concerne les médicaments soumis à tout ou partie de la réglementation des stupéfiants, les substances les plus citées sont la buprénorphine (en augmentation avec 6,9 % *vs* 5,5 % 2014), la

Copyright et clause de confidentialité

Séance du 22 septembre 2016

**Adopté**

morphine (en diminution avec 6,8 % vs 8 % en 2014), le méthylphénidate qui a triplé (avec 2,4 % vs 0,8 % en 2014) et le clonazépam (toujours en diminution avec 1,6 % vs 2,4 % en 2014).

Le nombre de citations de l'oxycodone et de la méthadone sont en légère augmentation (respectivement 7,7 % et 0,9 %).

### **Conclusion du rapporteur**

Pour l'année 2015, comme en 2014, les ordonnances les plus retrouvées sont les ordonnances simples (41,0 % des ordonnances suspectes). La part d'ordonnances sécurisées a augmenté (14,7 % vs 11,4 % en 2014). Plus de la moitié des ordonnances recueillies sont falsifiées (64,9 % en 2015).

Le zolpidem, toujours en progression, reste en 2015 la première substance citée avec 36,2 % des citations. La codéine en association se retrouve en 2ème position pour la première fois.

La progression de l'hydroxyzine est aussi à noter depuis 2014. Le signal identifié avec l'apparition de tropicamide en 2014 se confirme.

En ce qui concerne les médicaments soumis à tout ou partie de la réglementation des stupéfiants, les substances les plus citées sont la buprénorphine (en augmentation), la morphine (en légère diminution) et le méthylphénidate (en augmentation mais qui reste plus loin dans le classement).

### **Avis du Comité technique**

**La part des signalements avec du zolpidem, substance la plus citée dans l'enquête OSIAP augmente depuis plusieurs années. La présentation des données actualisées du suivi national d'addictovigilance des spécialités renfermant du zolpidem est à envisager lors d'un comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur le Pharmacodépendance début 2017.**