

CT022017043

21/09/2017

Direction NEURO

Équipe Produits Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants

Aldine FABREGUETTES

Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance — CT022017043

Séance du 21 septembre 2017

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre,/secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent/excuse
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"/>
Basile CHRÉTIEN	Invité CEIP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine FOURNIER-CHOMA	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie FOUILHE-SAM LAI	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"/>
Anne-Sylvie CAOUS	Invité CEIP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Louise CARTON	Invité CEIP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Élisabeth FRAUGER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hélène PEYRIÈRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anaïs SERRE	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie GERARDIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne BATISSE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pauline NERRANT	Invité CEIP	<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"/>

Copyright et clause de confidentialité

Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la
Pharmacodépendance-Addictovigilance — CT022017043

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent/excuse
Anne ROUSSIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DIRECTION DES MÉDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHÉSIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPÉFIANTS, PSYCHOTROPES ET MÉDICAMENTS DES ADDICTIONS

Philippe VELLA	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Équipe STUP (Stupéfiants, Psychotropes et Médicaments des addictions aux stupéfiants)

Thérèse BARJON	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Émilie MONZON	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elena SALAZAR	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luciano AMATO	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marion AGUEDA	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Équipe DOLORH (Antalgie, Anti-inflammatoires non stéroïdiens, Ophtalmologie et Médicaments de l'addiction au tabac)

Sylvain GUEHO	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvain PERRIOT	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Gestion des conflits d'intérêts

Aucune situation de conflit d'intérêts majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique des CEIP du 21 septembre 2017.

Acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ASOS	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées. Étude 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
BNPV	Banque (ou Base) Nationale de Pharmacovigilance, appelée aussi ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance)
CAARUD	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
CAP	Centre AntiPoison
CAPTIV	Centre AntiPoison et ToxicoVigilance
CEIP-A	Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance
CNSP	Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (jusqu'au 1 ^{er} octobre 2012)
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSAPA	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSP	Commission des Stupéfiants et Psychotropes (à partir du 1 ^{er} octobre 2012)
DGS	Direction Générale de la Santé
DTA	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.
DRAMES	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.
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives
NotS	Notification Spontanée est un système de notification spontanée de cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné par les professionnels de santé
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OPEMA	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.
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse. Étude 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.
OSIAP	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.
SPA	Substances Psychoactives

Points	Sujets abordés	Action :
1.	Introduction	
1.1.	Adoption du compte rendu du Comité technique des CEIP du 28 mai 2017 (CT022017033)	Pour adoption
2.	Dossiers Produits — Substances (National)	
2.1	Présentation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de codéine en association avec le paracétamol	Pour avis
2.2	Présentation de l'enquête d'addictovigilance sur les benzofuranes et dihydrobenzofuranes	Pour avis
2.3	Présentation du suivi national d'addictovigilance des spécialités à base de tramadol	Pour avis
2.4	Présentation de l'enquête d'addictovigilance des « <i>designer</i> benzodiazépines »	Pour avis
3.	Dossiers Thématiques	
3.1	Présentation de l'enquête annuelle OPPIDUM 2016	Pour information
3.2	Présentation de l'enquête annuelle OSIAP 2016	Pour information

1.	Introduction, adoption du compte rendu et retour d'informations
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (NEURO) Équipe Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants
<p><i>Note post-réunion : après avoir été déposé sur la plateforme, le compte-rendu du comité technique du 18 mai 2017 a été, à nouveau, envoyé aux Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) par mail le 22 septembre pour validation. Il a été adopté par mail le 5 octobre 2017.</i></p>	

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.1.	Présentation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de codéine en association avec le paracétamol (PARACOD)
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
<p>1. Introduction</p> <p>Cette analyse porte sur plus d'une vingtaine de spécialités pharmaceutiques. L'étude a débuté en 1994 dans le cadre d'interrogations portant sur l'hépatotoxicité de l'usage détourné du paracétamol à fortes doses. Une enquête officielle d'addictovigilance a été ouverte avec des données présentées sur la période 2004-2011. En 2011, une demande de modification de l'information (DMI) a été réalisée pour supprimer, dans les mises en garde et les effets indésirables, les mentions selon lesquelles une dépendance et le syndrome de sevrage ne pouvaient survenir qu'à forte dose ou à dose suprathérapeutique. L'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de codéine en association avec du paracétamol a été mise à jour sur la période 1^{er} janvier 2009 – 31 décembre 2016. Ces données sont ici présentées.</p> <p>2. Données pharmacologiques</p> <p>La codéine présente des paramètres cinétiques plus longs que ceux du paracétamol et se métabolise en morphine. Le paracétamol, quant à lui, agit de manière rapide et présente un métabolisme à la fois hépatique et cérébral. Il peut ainsi donner lieu respectivement aux métabolites actifs N-acétyl-p-benzoquinone imine (hépatotoxique) et AM-404. S'agissant de l'effet thérapeutique, la codéine agit sur les récepteurs μ (mu) opioïdes. Le paracétamol présenterait lui une action « multisite ».</p> <p>3. Présentation des données sur la période 1^{er} janvier 2009-31 décembre 2016</p> <p>Les notifications enregistrées depuis 2009 représentent 662 cas : 64 % (n=426) sont des notifications spontanées (NotS) de troubles liés à l'usage de PARACOD. Les autres signalements (Divers Autres Signaux ou DivAS) représentent 126 cas. Des céphalées par abus médicamenteux ont aussi été signalées dans 33 cas et 77 cas de mésusages ont été comptabilisés.</p> <p>Les données collectées par le réseau d'addictovigilance ont augmenté de façon très nette entre 2015 et 2016. La prise en compte des données des laboratoires confirme cette tendance en hausse, tout comme l'outil OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse). En revanche, les déclarations comptabilisées dans OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) affichent une baisse des mentions. Le rapporteur précise cependant que ces dernières données doivent être maniées avec précaution, dans la mesure où elles ne permettent pas nécessairement de distinguer dépendance et mésusage et où la majorité des remontées concernaient une ville en particulier.</p> <p>La comparaison des données cliniques des NotS et de celles des outils des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) fait apparaître une prédominance de la population féminine, dont l'âge moyen varie de 38 à 46 ans. Le produit concerné était, dans la grande majorité des cas, prescrit dans l'indication initiale de traitement de la douleur, les cas d'usage récréatif, anxiolytique ou de substitution apparaissant comme marginaux. Le médicament est généralement administré par voie orale, pour une durée de consommation très variable, avec une médiane s'établissant à quatre ans dans NotS et OPEMA et à sept ans dans OPPIDUM. Les produits associés représentent une proportion importante des cas. Enfin, les produits sont principalement obtenus sur prescription médicale.</p>	

Les spécialités les plus fréquemment citées dans les notifications spontanées sont le Codoliprane®, le Dafalgan codéine® et le Prontalgine®. De la même façon, l'évolution de la consommation met en avant, en 2015-2016, une progression du Codoliprane®, suivi du Dafalgan codéine®, du Klipal® puis du Prontalgine®.

L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) fait état, entre 2010 et 2015, de 12 décès, dont 5 caractérisés par des concentrations toxiques de codéines et 7 cas caractérisés par des concentrations létales. Dans l'enquête DTA (Décès Toxiques par Antalgiques), 23 décès sont comptabilisés entre 2013 et 2015, dont 2 cas de concentration non toxique de codéine et dont l'origine toxique ne peut être retenue, 8 cas de concentration toxique, dont un suicide et 13 cas de concentration létale, dont trois suicides. Sept cas de soumission chimique ont été recensés entre 2006 et 2015, ce qui représente 16 % des cas de soumission par opiacés.

Enfin, l'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) a recueilli 408 ordonnances falsifiées entre 2006 et 2015. Les données font apparaître une légère prédominance féminine. Le Dafalgan codéine® représentent la majorité de ces cas suivi du Klipal®.

4. Données de vente

Les données de ventes des génériques restent stables, un pic étant constaté en 2014 pour l'ensemble des produits, peut-être en lien avec un défaut d'approvisionnement du Dafalgan codéine® à cette époque. Certaines spécialités « princeps » affichent quant à elles des données de vente plus importantes et en hausse, notamment pour Dafalgan codéine®, Codoliprane®, Klipal® et Prontalgine®.

Conclusion et propositions du rapporteur

Le rapporteur rappelle que les médicaments qui renferment de la codéine ne sont plus accessibles sans ordonnance depuis le mois de juillet 2017¹. 83 % des cas rapportés de dépendance surviennent après un traitement initial prescrit pour la douleur (dépendance primaire). Quelques cas d'utilisation de ces spécialités dans le cadre de consommation de « Purple Drank » ont également été signalés.

Les risques d'overdoses ou de cytolyses hépatiques sont liés à de fortes consommations. Les bilans hépatiques réalisés à forte posologie de paracétamol suggèrent cependant l'existence d'un mécanisme d'autoprotection induit par une consommation à doses progressivement croissantes.

Le rapporteur propose de :

- Surveiller l'impact de la mesure réglementaire prise le 12 juillet 2017 par une étude de l'usage détourné et de l'évolution de l'état des patients algiques ;
- Harmoniser les RCP (relatifs aux doses suprathérapeutiques...) pour les 3 laboratoires qui ne l'ont pas encore fait (demande de modification de l'information de 2011) ;
- Proposer un pictogramme relatif aux TUS (Troubles de l'Usage de Substances) sur les boîtes et notices, campagnes d'information et de formation.

Discussion du Comité technique

Le président du comité technique relève que l'évaluation des mésusages par les CEIP-A a guidé les mesures prises en la matière et notamment l'inscription obligatoire de ces substances sur liste (I ou II). Il conviendra cependant de s'assurer que le pharmacien ne délivre pas ces spécialités sans ordonnance et de discuter des mesures de surveillance à mettre en place.

Le CSAPA² du CHU de Montpellier mène actuellement une étude sur l'augmentation du nombre de personnes venant les consulter du fait de leur difficulté accrue d'accès à la codéine.

Ce sujet est aussi soulevé par les centres hospitaliers de Toulouse, qui ont observé, pour certains patients, un report vers la consommation d'alcool et de benzodiazépines. Il semble nécessaire de coordonner leur prise en charge avec les autres professionnels traitant ces patients.

Il est demandé si la DGS³ a fourni des recommandations concernant la prise en charge des patients

¹ Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification à la réglementation des substances vénéneuses (JO du 16 juillet 2016)

² Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

³ Direction Générale de la Santé

dépendants à la codéine depuis que les médicaments qui renferment de la codéine sont accessibles uniquement sur prescription médicale. Le président ne le croit pas. Il considère toutefois qu'il reviendra aux CEIP-A d'évaluer ces phénomènes de report, afin éventuellement d'émettre des propositions d'harmonisation des prescriptions, ces dernières variant d'une institution à l'autre.

Cette décision prise par la Ministre en période estivale (12 juillet 2017) a suscité des difficultés d'organisation et d'anticipation dans les CSAPA. Les CJC⁴ signalent l'arrivée de jeunes patients concernés aussi par cette problématique.

Des précisions sont demandées sur les 77 cas de mésusage recensés dans les NotS.

Il s'agit principalement de patients augmentant, en cas de forte douleur, leur posologie pendant une période très brève. Il ne s'agit pas de cas de dépendance ou d'abus. Le rapporteur précise ne pas disposer des données des CAP⁵, ni celles de la BNPV⁶.

Le président estime qu'une étude de l'impact de l'arrêté de cet été (décision réglementaire) sur les effets indésirables et les cas d'abus ou d'intoxications suppose d'effectuer une comparaison avec la situation antérieure. Il lui semblerait donc pertinent de cibler à la fois la BNPV, les CAP et les outils des CEIP-A.

Le rapporteur compte effectivement passer en revue l'ensemble des bases de données disponibles. Il n'est cependant pas certain de pouvoir finaliser ce travail.

Au vu du faible nombre de décès constatés, un membre du comité technique n'est pas certain qu'il soit possible de constater une diminution significative du nombre de cas du fait de l'inscription de ces médicaments sur liste (I ou II). Il juge en revanche nécessaire de comptabiliser les cas de céphalées par abus médicamenteux, même si cet indicateur ne ressort pour l'heure pas systématiquement dans les données d'addictovigilance.

Un membre du comité technique remarque que ces cas restent rarement déclarés. Il jugerait illusoire d'espérer, en tous les cas, que la mesure d'inscription réduise la dépendance des personnes concernées. Il convient donc avant tout d'étudier la façon dont ces patients seront pris en charge et de s'assurer qu'ils ne se tournent pas vers une substance plus dangereuse que la codéine.

Le rapporteur propose aux CEIP-A de solliciter les structures qui prendront en charge ces patients et de leur demander de remonter les cas, en leur fournissant au besoin un tableau ou un questionnaire à remplir.

Un membre du comité technique souhaite savoir si l'ANSM ou la DGS a prévu de mettre en place des actions pour assurer un suivi de cette problématique à l'échelle nationale, en plus de l'action locale des CEIP-A.

Un membre du comité technique tient à souligner que la décision d'inscription de ces médicaments sur liste (I ou II) revêtira un impact positif sur une majorité des patients. Il ne lui semble pas anormal, en effet, qu'un médicament soit aussi étroitement surveillé qu'une drogue. Il conviendra désormais d'étudier les conséquences de cette mesure, et il estime qu'il n'aurait pas été correct de laisser persister le mésusage d'un traitement sous prétexte qu'il apportait une « certaine tranquillité » aux thérapeutes ou à la société dans la gestion de personnes dépendantes.

Un membre du comité technique assure qu'aucun participant ne prétend que l'inscription sur liste (I ou II) constitue une mauvaise mesure. Il importe, en revanche, que les CEIP-A agissent pour prévenir la survenance de dérives ou de conséquences négatives.

Un membre du comité technique propose de mettre en place une démarche commune émanant du réseau CEIP-A, avec les CSAPA volontaires et de la coupler avec l'enquête OPPIDUM, en complément des cas marquants, pour disposer, à neuf mois, d'une photographie de la situation. Ces données permettraient d'évaluer un éventuel phénomène de report vers d'autres substances.

Le rapporteur rappelle que les médicaments n'ont pas été classés comme stupéfiants.

Conclusions et avis du Comité technique

Le réseau des CEIP-A aura vocation à assurer un suivi des évolutions faisant suite à l'arrêté de juillet 2017 qui rend la prescription de la codéine obligatoire, ainsi que la prise en charge des

⁴ Consultations Jeunes Consommateurs

⁵ Centres Anti-Poison

⁶ Banque Nationale de Pharmacovigilance

patients dépendants n'ayant plus accès à la codéine sans ordonnance.

Il est ainsi proposé d'anticiper sur la prochaine enquête OPPIDUM pour mener, dès le mois de mai, une analyse des spécialités à base de codéine. Une démarche plus spécifique sur la prise en charge des patients pourra ensuite être enclenchée.

L'évolution des consommations de codéine devra être suivie en analysant, à un an, les effets sur sa consommation et son usage détourné. L'objectif consisterait à établir un bilan général, environ un an après l'entrée en vigueur de la mesure (soit à compter de l'été 2018). Cette analyse pourra être nourrie des cas marquants et des alertes dont les CEIP-A prendront connaissance et qu'ils feront remonter au fil de l'eau. Les données OSIAP devront également être prises en compte.

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.2	Présentation de l'enquête d'addictovigilance sur les benzofuranes et dihydrobenzofuranes
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	Caen

1. Introduction

Les « benzofury » sont utilisés comme drogues de synthèse depuis 2010. Les cas graves et marquants rapportés par le réseau français des centres d'addictovigilance concernent notamment la consommation des molécules 5-APB et 6-APB. Des décès ont en outre été signalés.

Ces molécules sont utilisées à des fins stimulantes, hallucinogènes et entactogènes et se présentent sous forme de poudres, de comprimés ou de liquides. Elles sont parfois vendues comme étant de l'ecstasy. Le mode d'obtention est dans tous les cas l'achat sur Internet.

Les « benzofury » appartiennent à la famille des Phénéthylamines et peuvent présenter un noyau de structure benzofurane, ou dihydrobenzofurane. La pharmacologie générale des « benzofury » s'apparente à celle des dérivés de type ecstasy. La consommation s'effectue généralement par voie orale.

2. Pharmacologie

Les molécules agissent par inhibition de la recapture des monoamines, avec une affinité moindre sur les transporteurs de sérotonine, variable en fonction des molécules concernées. Une publication récente suggère ainsi que le 5-MAPB présenterait une toxicité supérieure à la MDMA, contrairement au 5-EAPB ou au 2-MAPB. Ces substances ont par ailleurs été rapportées comme potentiellement IMAO (inhibiteur de la monoamine oxydase), ce qui fait craindre un risque de syndrome sérotoninergique accru, notamment lorsqu'elles sont consommées en association. Les « benzofury » se présentent en outre comme des agonistes complets des récepteurs 5HT2b. Ces récepteurs étant impliqués l'apparition de valvulopathies cardiaques, l'usage chronique de ces substances pourrait donc présenter un risque accru.

3. Toxicologie

Les « benzofury » entraînent des effets cardiovasculaires, fréquemment persistants au-delà de 48 heures, ainsi que des effets neurologiques et neuromusculaires (trismus, somnolence, céphalées et convulsions) et des effets psychiatriques (hallucinations, dépression, anxiété, attaque de panique, paranoïa, etc.). Les autres signes en lien avec la consommation de ces molécules incluent des cas d'hyperthermie, nausées, diarrhées, mydriase, etc.

S'agissant du potentiel d'induction de dépendance, l'activation du système de récompense a été démontrée pour le 5-APB. Un cas de *craving* a également été rapporté par le centre d'addictovigilance de Toulouse.

4. Littérature

Quelques décès en lien avec la prise de 5-APB et de 6-APB ont été décrits dans la littérature internationale depuis 2011 (essentiellement au Royaume Uni). Le décès, en Pologne, d'un jeune homme (Adamowicz et al, 2014) fait état d'une agitation psychomotrice suivie d'une tachycardie, hypertension, tachypnée, convulsions, puis arrêt cardiaque non récupéré (5-APB associé à 3-MMC.).

5. Épidémiologie de l'usage et de l'abus en France

Entre 2009 et 2016, 15 signalements d'usage ont été rapportés au réseau (sept cas entre 2009 et 2014). Quelques cas de consommation sous forme de parachute ont été signalés. En 2015 et 2016, huit autres

cas de consommation ont été signalés en France.

L'enquête DRAMES⁷ fait état de deux décès, survenus à des concentrations compatibles avec les niveaux rapportés dans la littérature. Plus largement, quatre cas de décès ont déjà été rapportés en France, dont un cas sans autre produit associé. Les saisies douanières de ces produits par pays et par date mettent quant à elles en évidence des saisies extrêmement récentes, en forte augmentation sur la période 2014-2016.

6. Discussion du Comité technique

Le président du comité technique s'inquiète de l'effet IMAO de ces substances et de leur durée d'action qui n'est pas expliquée par la pharmacocinétique. Il souligne également le nombre élevé de décès mentionnés par le rapport.

De plus, il s'interroge sur l'opportunité de procéder à un classement par substances, en listant l'ensemble des molécules dont l'effet est avéré, ou au contraire à un classement générique, qui s'avère généralement plus difficile à faire adopter et comporte le risque d'omettre certaines substances.

Le rapporteur estime que le classement générique proposé s'avère relativement simple, limité et circonscrit, tout en permettant d'englober les produits susceptibles d'émerger dans les années à venir.

Il confirme par ailleurs que la durée des effets non recherchés s'avère assez anormalement longue au vu des données pharmacocinétiques disponibles.

Un membre du comité technique souhaite savoir si les décès sont intervenus rapidement après la consommation de «benzofury». Le rapporteur le lui confirme lorsque cette information est connue.

Un membre du comité technique demande si ces produits sont mentionnés sur le document relatif aux NPS⁸ qui est fourni aux urgentistes. Le rapporteur répond que tel est bien le cas.

Au vu de la définition claire et précise proposée, un classement générique paraît envisageable, même si des tests supplémentaires devront être menés.

7. Propositions du rapporteur

Le Royaume-Uni a pris, en 2014, une mesure de classement générique des «benzofury».

Ainsi, le rapporteur propose le classement générique des «benzofury» suivant :

- Toute molécule dérivée du noyau benzofurane :
 - substituée par un groupement alpha éthylamine quelle que soit sa position sur le noyau benzofurane, que la fonction éthylamine soit elle-même substituée ou non sur l'azote par un ou plusieurs groupement alkyl et /ou substituée ou non en position alpha par un groupement alkyl,
 - substituée ou non par ailleurs par un groupement alkoxy.
- Toute molécule dérivée du noyau 2,3 dihydrobenzofurane :
 - substituée par un groupement alpha éthylamine quelle que soit sa position sur le noyau 2,3 dihydrobenzofurane, que la fonction éthylamine soit elle-même substituée ou non sur l'azote par un ou plusieurs groupement alkyl et /ou substituée ou non en position alpha par un groupement alkyl,
 - substituée ou non par ailleurs par un groupement alkoxy.

Conclusions et avis du Comité technique

Le Comité technique se prononce en faveur de la proposition de classement sur la liste des stupéfiants faite par le rapporteur. Le sujet sera présenté en commission des stupéfiants et psychotropes du 7 décembre 2017.

⁷ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

⁸ New Psychoactive Substances

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.3	Présentation des résultats du suivi national d'addictovigilance des spécialités renfermant du tramadol
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

Les résultats de la septième période d'enquête d'addictovigilance des spécialités à base de tramadol (2016) sont présentés ainsi que l'évolution des données marquantes.

Les faits marquants des données d'addictovigilance du tramadol obtenus entre 2006 et 2015 avaient été exposés lors de la commission des stupéfiants et psychotropes « journée antalgiques opioïdes » du 11 mai 2017.

2. Données de vente en 2016

Les données de ventes, regroupant à la fois le tramadol seul et le tramadol associé au paracétamol, font apparaître une diminution des quantités vendues de 5 % entre 2015 et 2016.

3. Données des laboratoires pharmaceutiques en 2016

Les cas d'addictovigilance issus des déclarations spontanées aux laboratoires pharmaceutiques restent rares, mais en 2016 des cas marquants ont été notifiés concernant : 1 cas d'usage hors AMM pour la substitution aux opioïdes avec une dose très élevée à 3,2g/j, 1 cas de polytoxicomanie avec cannabis chez une jeune fille mineure et 1 cas d'usage du tramadol pour intoxication médicamenteuse volontaire.

4. Synthèse de l'évolution des données marquantes d'addictovigilance du tramadol jusqu'en 2016

Les données disponibles permettent d'observer une augmentation des usages problématiques des médicaments antalgiques à base de tramadol depuis 2011, avec, malgré la stabilisation des ventes observée depuis 2013, une augmentation régulière des cas notifiés d'abus et de dépendance, et des fausses ordonnances présentées en pharmacie (dans l'enquête OSIAP⁹ de 2016, le tramadol occupait la 3^{ème} place des substances citées). En outre, l'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) qui inclut les suicides, montre que même si la proportion de décès liés directement au tramadol a diminué depuis 2013, il détenait toujours en 2015 la première place des antalgiques opioïdes, devant la morphine. Dans l'enquête DRAMES¹⁰ (décès chez les abuseurs sans intention de suicide) de 2015, 1,5% des décès étaient directement liés à la prise de tramadol, en deuxième position parmi les antalgiques opioïdes, après la morphine (4,7%). Dans l'enquête OPPIDUM¹¹ effectuée auprès de sujets pharmacodépendants dans des structures spécialisées, le nombre de fiches tramadol et la proportion de ces fiches par rapport à l'ensemble des produits cités est stable en 2016 par rapport à 2015. Cependant, depuis plusieurs années, dans le palmarès des antalgiques opioïdes, si la morphine reste en première position, le tramadol ou la codéine en association se partagent la deuxième place, suivant les années.

Les données d'addictovigilance mettent également en avant quelques cas de conduites dopantes en milieu sportif et aussi de recherche d'effet stimulant dans un contexte de stress.

Les dépendances secondaires, qui correspondent à des cas de polyconsommation de substances psychoactives (SPA), se trouvent en augmentation et ont dépassé 30 % des cas répertoriés depuis 2014.

⁹ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

¹⁰ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

¹¹ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

La dépendance primaire survient le plus fréquemment dans un contexte d'usage initial de traitement de la douleur.

Quelques cas d'usage initial de tramadol pour traiter la migraine (indication hors AMM³ sans pouvoir toutefois être affirmatif du diagnostic de migraine par rapport à une céphalée) ont été observés depuis 2013. Des dépendances ainsi que des céphalées par abus de tramadol ont été notifiées.

Pour la première fois, on retrouvait dans les déclarations aux CEIP en 2015 plusieurs usages du tramadol pour la substitution aux opioïdes, avec prescription de doses élevées (600 à 800mg/j). Un tel cas est retrouvé en 2016 parmi les cas des laboratoires (substitution avec de très fortes doses de tramadol (3,2 g/j, 16 comprimés par jour de tramadol 200 mg). Un autre cas a été notifié aux centres d'addictovigilance (sans dépasser la dose maximale recommandée). Enfin, dans l'enquête OPPIDUM 2016, dans plus de la moitié des cas le tramadol est pris (et en majorité prescrit) conjointement à un autre opioïde (et notamment dans le cadre d'un traitement par méthadone ou buprénorphine dans 1/ 3 des cas comme dans les enquêtes précédentes).

5. Cas d'addictovigilance graves concernant des adolescents notifiés au réseau des centres d'addictovigilance en 2016

Tout âge confondu, les notifications spontanées concernant le tramadol ont régulièrement augmenté entre 2006 et 2016. Elles représentaient 3 % de l'ensemble des notifications au réseau en 2016, contre 0,8 % en 2006. Huit des 132 cas recensés en 2016 ont concerné des adolescents faisant un abus de tramadol dans un contexte de polyconsommation de SPA. Parmi ces 8 cas graves, 1 décès a été notifié. Les cas concernant les adolescents sont en augmentation (2 cas concernaient des adolescents en 2014 (mais dans un contexte de traitement) et 0 en 2015).

6. Discussion

La dépendance primaire survient le plus fréquemment dans un contexte d'usage initial de traitement de la douleur (80-90% des cas renseignés depuis 2014). Les durées de traitement ont augmenté en 2016, pour dépasser deux ans dans 77 % des cas. La persistance des prises semble liée à la crainte de ressentir les signes du sevrage ou à la recherche d'un effet psychoactif autre que le soulagement de la douleur.

Si la proportion de prises supérieures aux indications de l'AMM reste stable autour de 50 % depuis 2013, le pourcentage de sujets consommant des quantités supérieures à 3 g/jour a sensiblement augmenté en 2016, pour représenter 8 % des cas. Parmi les 78 cas de dépendance primaire, 39 % des patients consommaient plus de 400 mg/jour, sans consommer le tramadol dans le cadre d'un usage récréatif.

L'usage détourné du tramadol dans un contexte de polytoxicomanie avec recherche d'effets psychoactifs concerne 39 cas/132 (30%). Les consommations de tramadol ont parfois débuté dans le cadre d'un traitement de la douleur (8 cas/39). Trois cas de convulsions ont été décrits. Trois décès ont été recensés en 2016 dans un contexte d'usage récréatif de tramadol et de polytoxicomanie (enregistrés dans l'enquête DRAMES 2016) (2 décès avaient été recensés en 2015 et 5 cas de convulsions ont par ailleurs été mentionnés en 2014).

Le tramadol est obtenu essentiellement sur prescription médicale, ou par le biais de falsifications d'ordonnances. Outre ces modes d'obtention, des cas d'automédication, de nomadisme médical ou pharmaceutique, ou encore deux cas de vol, un cas d'achat sur Internet et deux cas d'achat dans la rue ont été rapportés en 2016.

Depuis août 2014, les États-Unis ont renforcé le classement du tramadol au regard des données épidémiologiques en raison de l'abus de ce médicament. De la même façon, le Royaume-Uni a classé en 2014 le tramadol (nombreux décès). La question d'un classement renforcé en France semble donc, au regard de ces éléments, pouvoir se poser.

Par ailleurs, en février 2017, l'ANSM a transmis au CEIP-A de Toulouse la demande d'information non urgente (NUI) formulée par l'EMA¹² pour l'EMCDDA¹³ à propos de l'émergence du phénomène de détournement de l'usage du tramadol dans un contexte de polyconsommation à visée récréative.

Pour avoir participé à un congrès de pharmacoépidémiologie à Montréal, un membre du comité technique

¹² European Medicines Agency

¹³ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

indique que le classement du tramadol au Royaume-Uni n'a pas montré pour l'instant d'impact notable. Le président du comité technique évoque la possibilité que l'inscription de la codéine (uniquement sur liste) entraîne des conséquences sur la consommation de tramadol, dès lors que codéine et tramadol se trouvent placés au même niveau d'accessibilité.

Il cite par ailleurs une étude anglaise et norvégienne établissant un lien entre la durée de prescription initiale d'un antalgique et la période de dépendance qui peut lui faire suite. Il importe donc de recommander clairement aux professionnels de santé de privilégier les prescriptions de courte durée.

Le rapporteur insiste aussi sur l'importance de la durée du traitement. Le syndrome de sevrage peut en effet survenir très rapidement, sans que les médecins en aient nécessairement conscience.

Une modification du RCP¹⁴ paraîtrait pertinente, mais cette demande est formulée en vain depuis de nombreuses années et qu'elle devra, pour aboutir, être portée à l'échelle européenne.

Un membre du comité technique serait favorable, dans un premier temps, à une optimisation de l'information donnée aux médecins et aux pharmaciens, en insistant sur le caractère « dose dépendant » du traitement et sur la nécessité de privilégier les durées de prescription courtes. Le RCP pourrait être éventuellement modifié dans un second temps.

Un membre du comité technique souligne que la standardisation des protocoles antalgiques observés notamment aux urgences a conduit à une multiplication des prescriptions de tramadol, indépendamment du motif de la visite des patients.

Proposition et conclusion du rapporteur

Le rapporteur recommande :

- d'améliorer la communication auprès des professionnels de santé à propos du risque lié à l'abus du tramadol (avec risque de crises convulsives et de décès) et du risque de dépendance même à doses thérapeutiques et dès une période courte de traitement ;
- qu'une évaluation régulière de l'usage du tramadol par les patients soit effectuée par les professionnels de santé afin de déceler un éventuel usage problématique qui devrait être discuté entre médecins prescripteurs et pharmaciens.

Conclusions et avis du Comité technique

Le Comité technique s'accorde, à titre prioritaire, sur le principe d'une communication sur risque d'abus et le potentiel de dépendance du tramadol auprès des professionnels de santé. Un autre message d'information pourra être intégré dans une communication plus large qui fera suite à la Commission des stupéfiants et psychotropes du 11 mai 2017 sur les antalgiques opioïdes. Une modification du RCP pourra être demandée dans un second temps, après proposition précise de modification par le rapporteur.

¹⁴ Résumé des Caractéristiques du Produit

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.4	Présentation de l'enquête d'addictovigilance des « designer benzodiazépines »
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	Montpellier

1. Introduction

Les « designer benzodiazépines » représentent une famille de nouveaux produits de synthèse (NPS), dont le premier représentant est apparu en 2007. En France, les premiers cas notifiés au réseau d'addictovigilance remontent à 2011.

Ces substances constituent une classe de produits hétérogènes. L'étizolam et phénazépam ont été commercialisées comme médicaments notamment au Japon et dans l'Est de l'Europe, le nimétazépam a été retiré du marché, mais la majorité n'a jamais été qualifiée comme médicaments. Le flonazépam et le nifoxipam sont des métabolites actifs du flunitrazépam. Le diclazépam se métabolise en lorazépam (Temesta) et lormetazépam (Noctamide).

2. Pharmacologie

La majorité de ces substances dérive des 1,4 benzodiazépines. Elles sont des agonistes du récepteur GABA-A, comme les benzodiazépines classiques, et présentent des affinités et puissances pharmacologiques différentes en fonction de la molécule.

Peu de données pharmacocinétiques sont disponibles. Cependant, la majorité des molécules présente un T-max inférieur à trois heures. Les demi-vies d'élimination varient largement d'un produit à l'autre (de 3 à 140 heures).

3. Toxicologie

Aucune étude ne porte sur la toxicologie aiguë ou chronique de ces substances. Les effets attendus sont similaires à ceux des benzodiazépines classiques, avec potentiellement une intensité variable en fonction des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Les effets non attendus recouvrent ainsi des cas de somnolence, de confusion, d'agitation, d'altération de la mémoire, d'ataxie, de dépression respiratoire, de coma. Quelques cas documentés concernant le phénazépam font état d'effets perdurant pendant trois semaines. Un cas publié de consommation de 0,5 mg de flubromazolam par voie orale rapporte une sédation importante de dix heures. La très grande variabilité des effets constatés rend cependant leur prédiction impossible.

4. Potentiel d'abus et de dépendance

Peu de données sont disponibles concernant le potentiel d'abus et de dépendance, même si ces phénomènes sont attendus, comme pour les autres benzodiazépines. Une étude portant sur le potentiel de dépendance du flurazépam chez les rongeurs a mis en avant des résultats non significatifs concernant le test d'auto-administration. En revanche, le test de préférence de place conditionnée a été concluant. L'étude a par ailleurs permis de constater une augmentation du taux de dopamine.

5. Cas rapportés au réseau d'addictovigilance

Entre 2011 et 2017, 17 notifications spontanées ont été rapportées essentiellement chez des hommes (15), d'un âge médian de 31 ans. Sept sujets présentaient des antécédents psychiatriques, 13 sujets, des antécédents de consommation de produits classiques et 6 sujets, des antécédents de consommation de NPS. Les designer benzodiazépines rapportées dans les notifications étaient l'étizolam (10 cas), le diclazépam (4 cas), le flubromazépam (2 cas), le flubromazolam (2 cas), le metizolam (2 cas) et le pyrazolam (1 cas) (plusieurs substances pour un cas possible). Une confirmation analytique est rapportée

dans 2 cas par tests urinaires et 1 cas par analyse du comprimé.

La voie d'administration était orale (11 cas) et injectable (2 cas).

Les sujets ont le plus souvent acheté leur produit sur Internet.

Sur les 17 notifications, 14 patients ont été hospitalisés avec une durée d'hospitalisation, précisée dans 6 cas, < 24h dans 2 cas, entre 3 et 4 jours dans 2 cas et de 23 jours dans un cas. L'évolution était favorable dans les 10 cas renseignés.

Les effets observés étaient principalement des troubles psychiatriques (agitation, angoisse, hallucination, délire, insomnie) dans 13 cas et des troubles neurologiques dans 8 cas avec somnolence (3), coma (2), amnésie (2) et trouble de la conscience (1). Deux patients ont présenté une tachycardie, associée dans 1 cas à une agitation, une fièvre et une sensation de soif.

Deux cas d'usage sont rapportés dans l'enquête Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM), respectivement en 2013 et 2015. Ils concernent deux jeunes ayant consommé de l'étizolam acheté sur Internet, par voie orale et IV, en association avec d'autres produits, dont des opiacés.

Des *designer* benzodiazépines ont été identifiées dans 2 décès de l'enquête Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances (DRAMÉS). Le premier cas de 2012, a identifié l'étizolam et la molécule responsable du décès était la morphine. Pour le second cas de 2016, plusieurs substances étaient impliquées dont plusieurs *designer* benzodiazépines.

6. Données issues de la littérature

La littérature rapporte 15 cas d'usage de *designer* benzodiazépines, impliquant l'étizolam (7 cas), le phénazépam (7 cas) et le flubromazolam (2 cas). Les effets observés incluent des cas de dépendance, des overdoses en association avec des opiacés dont 4 décès, des troubles psychiatriques et neurologiques. Dans cinq cas de consommation d'étizolam, le médicament était prescrit. Les concentrations plasmatiques s'échelonnaient entre 27 ng/mL et 263 ng/mL pour l'étizolam, entre 59 et 411 ng/mL pour le flubromazolam et a atteint 2 520 ng/mL pour le phénazépam.

Une étude norvégienne analysant les échantillons sanguins de conducteurs et d'autres délinquants, a rapporté la présence de *designer* benzodiazépines dans 77 échantillons sur 22 000, le plus souvent en association avec du THC, des amphétamines, ou des NPS. Une étude finlandaise menée sur les conducteurs a détecté 3,5 % d'échantillons positifs au phénazépam, en association avec des amphétamines dans 67 % des cas. Enfin, une étude écossaise portant sur les décès a permis d'identifier, en 2016, des *designer* benzodiazépines dans 13 des 23 décès attribués à la consommation de NPS. Dans une seconde étude écossaise menée en 2014, sur 706 décès par usage de substances, 74 étaient dus à un NPS, dont 57 à une benzodiazépine. Les autres études post-mortem menées entre 2010 et 2014 mettent en évidence, sur 228 décès impliquant le phénazépam, deux cas dans lesquels la molécule a été considérée comme la cause du décès.

7. Conclusion

À l'échelle mondiale, le nombre de pays ayant rapporté l'usage de *designer* benzodiazépines est passé de 3 en 2011 à 21 en 2015. 209 notifications ont été comptabilisées entre 2011 et 2016, en Europe dans 72 % de ces cas.

Ces substances ont des propriétés comparables à celles des benzodiazépines classiques mais présentent une grande variabilité en termes de puissance et de pharmacocinétique. L'étizolam et le phénazépam semblent être les plus utilisés peut-être en raison d'une plus grande accessibilité. Certaines, de par leurs propriétés pharmacologiques (affinité sur les récepteurs, puissance) et pharmacocinétiques (demi-vie longue) semblent plus à risque : flubromazolam, flubromazépam, clonazolam.

Propositions du rapporteur

Certaines benzodiazépines sont inscrites sur des listes de produits psychotropes en Europe. Le clonazépam est ainsi inscrit au tableau IV de la Convention des Nations Unies sur les substances psychotropes de 1971. Le phénazépam est inscrit sur la liste des substances psychotropes en France. Le rapporteur propose d'ajouter, sur cette liste, les molécules pour lesquelles des cas ont été rapportés en France, ainsi que les molécules les plus documentées au niveau mondial et celles donnant des métabolites actifs.

Conclusion du Comité technique

Le Comité technique s'accorde sur le principe d'un alignement du classement des *designer* benzodiazépines sur celui des benzodiazépines classiques. Les molécules concernées seraient celles pour lesquelles des cas ont été rapportés en France et en Europe, ainsi que celles déjà classées dans d'autres pays européens. Le sujet sera présenté en commission des stupéfiants et psychotropes du 12 octobre 2017.

3.	Dossiers Thématiques
3.1	Présentation de l'enquête annuelle OPPIDUM 2016
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	Marseille

1. Introduction

OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est une étude de pharmaco-épidémiologique nationale, coordonnée par le CEIP-A de Marseille, se déroulant, chaque année, au mois d'octobre, dans les structures spécialisées dans la prise en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un médicament de substitution aux opioïdes (MSO).

L'enquête de 2016 a mobilisé plus de 200 Centres d'enquêtes sur les 13 régions françaises (Outre-mer et Corse compris) permettant la description de 10 804 fiches « produits » par 5 210 sujets. Deux-cent-six (206) centres ont participé dont 70 % de CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ambulatoire, 9 % de CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues), 9 % d'unités de consultation, 6 % d'équipe de liaison et 3 % d'unité de soins en milieu carcéral.

2. Principaux résultats

En 2016, 20 nouveaux produits ont été signalés dont 10 médicaments (dont 4 spécialités à base de dextrométhorphane), 5 nouveaux produits de synthèse (dont un opioïde de synthèse) et 5 autres substances.

La part de consommation de cocaïne a augmenté en 2016 par rapport à 2015 (16 % vs 11 %). Cette augmentation est observée chez tous les usagers de médicaments de substitution aux opioïdes (MSO), buprénorphine (13 % vs 9 %), Suboxone® (16 % vs 7 %) et méthadone (17 % vs 11 %).

S'agissant des MSO, le pourcentage d'obtention illégale se maintient à 8 % pour la méthadone. Il a augmenté pour la buprénorphine (13 % vs 10 %) et Suboxone® (8 % vs 2 %). L'administration intraveineuse a augmenté pour Subutex® (17 % vs 12 %).

Le diazépam occupe une place croissante dans les consommations, particulièrement parmi les populations sensibles (Moracchini et al, 2012 ; Pauly et al, 2010). Il représente ainsi la première benzodiazépine retrouvée parmi les usagers de CAARUD et apparaît dans le top 5 des populations carcérales.

De plus, une analyse de disproportionnalité a été menée sur ces données Médicaments en s'intéressant plus spécifiquement à 4 indicateurs de mésusage (l'abus/dépendance, la prise concomitante d'alcool, l'obtention illégale, la voie détournée) (Pauly et al, 2015). le diazépam présente un signal de disproportionnalité sur 3 de ces 4 indicateurs (abus, prise d'alcool, obtention illégale).

La même analyse menée sur les analgésiques opioïdes montre l'oxycodone dans l'analyse de disproportionnalité pour l'abus/dépendance et l'obtention illégale. La morphine ressort quant à elle sur les indicateurs de voie d'administration détournée, d'obtention illégale et de prise concomitante d'alcool. Le fentanyl et le tramadol apparaissent quant à eux sur l'item abus/dépendance.

La kétamine a été signalée dans 41 cas en 2016, contre 22 en 2015. Cette forte augmentation concerne principalement les personnes accueillies en CAARUD. La kétamine ressort en outre, dans l'analyse de disproportionnalité, sur l'item abus/dépendance.

3. Conclusion

OPPIDUM 2016 met en évidence un taux élevé d'obtention illégale des MSO, la place importante du diazépam dans les indicateurs de détournement, la présence croissante des analgésiques opioïdes avec des modalités d'usage problématique et l'usage croissant de la kétamine.

Moracchini C, Frauger E, Pauly V, Nordmann S, Thirion X, Micallef J; le réseau français des Centres d'Addictovigilance. [Harm reduction centers ("CAARUD"): privileged places for warning signal detection in addictovigilance]. *Thérapie*. 2012 Sep-Oct;67(5):437-45.

Pauly V, Frauger E, Rouby F, Sirere S, Monier S, Paulet C, Gibaga V, Micallef J, Thirion X. [Analysis of addictive behaviours among new prisoners in France using the OPPIDUM program]. *Encephale*. 2010 Apr;36(2):122-31

Pauly V, Lapeyre-Mestre M, Braunstein D, Rueter M, Thirion X, Jouanjus E, Micallef J. Detection of signals of abuse and dependence applying disproportionality analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Feb;71(2):229-36.

Conclusion du Comité technique

Le Comité technique sera vigilant quant aux résultats de l'enquête d'addictovigilance sur la kétamine présentés au prochain comité technique.

Par ailleurs, OPPIDUM 2017 observera l'impact du classement stupéfiant de la kétamine en solution injectable, dans la mesure du possible, sachant qu'il est difficile de dissocier la kétamine « clandestine » de la kétamine « médicament ».

3.	Dossiers Thématiques
3.2	Présentation de l'enquête annuelle OSIAP 2016
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

Introduction

Le rapporteur indique que depuis 2016, l'ARS¹⁵ Auvergne–Rhône-Alpes (ARS AuRA) a mis en place un programme pilote de recueil des données relatives aux ordonnances suspectes, dénommé VIAPS (Vigie Info ARS Produits de santé) et dont l'objectif est à priori d'être déployé. Pour l'année 2016, cet outil a fourni par l'intermédiaire d'une re-saisie des informations par le CEIP-A de Lyon une quantité d'information importante, mais qui a fait poser la question de l'existence de doublons, ou d'interrogation sur la pertinence de certaines notifications (nombreux cas dans lesquels la notification ne correspondait pas aux critères de définition d'une OSIAP : ainsi 187 doublons ont été identifiés (sur 335 VIAPS et 301 remontées issues d'inspections d'officines). De très nombreuses ordonnances ne concernaient, en outre, que le Subutex® (buprénorphine haut dosage), suggérant le ciblage des inspections d'officine sur ce produit.

1. Présentation de l'enquête

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-A de Toulouse, elle est alimentée par les réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine animés localement par les CEIP-A. 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

Le nombre de cas recueillis a augmenté de 38 % en 2016, avec 1 326 ordonnances recensées. La mise en place du nouveau système se ressent également sur la répartition géographique des cas, quatre CEIP ayant transmis un nombre particulièrement élevé d'ordonnances, initialement adressées aux ARS.

Parmi les patients concernés, les hommes représentent une légère majorité de la population, dont la moyenne d'âge s'établit autour de 40 ans. La proportion de sujets connus de la pharmacie semble en revanche avoir diminué. Les critères de suspicion sont, sur l'ensemble de l'année, majoritairement liés à des falsifications d'ordonnances ou à des vols.

Les médicaments du système nerveux central représentent la majorité des cas. Les médicaments les plus cités en 2016 sont le zolpidem, la buprénorphine et le tramadol, la codéine ayant reculé dans ce classement. Le tropicamide représente quant à lui 6,2 % des cas, soit 82 citations, contre 9 cas en 2015, auxquels il convient toutefois d'ajouter les 37 cas identifiés par le biais de VIAPS et qui ont été transmis trop tardivement pour figurer dans le rapport.

Parmi les médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants (ou une partie de la réglementation des stupéfiants), la buprénorphine, la morphine et le clorzépatate constituent les produits les plus cités. Le clonazépam ne représente plus, quant à lui, que 0,4 % des cas, ce qui constitue une évolution positive.

Les ordonnances volées ont représenté 14 % des cas en 2016, contre 9,8 % en 2015. Il s'agit

¹⁵ Agence régionale de santé

d'ordonnances sécurisées dans 50 % des cas. Les médicaments les plus concernés sont la buprénorphine et le zolpidem.

Les ordonnances falsifiées représentent quant à elles 58,2 % des cas (64,6 en 2015). Il s'agit d'ordonnances sécurisées dans 5,8 % des cas. Elles concernent principalement le zolpidem, l'alprazolam, le tramadol et le tropicamide.

Le rapporteur précise que le taux de détournement est habituellement calculé afin de pondérer le nombre de notifications concernant un médicament par les données de ventes ou de consommation relatives à ce médicament pendant l'année concernée. Or, par manque de moyen, ce calcul ne sera pas effectué en 2016 pour l'ensemble des médicaments identifiés dans le rapport. Le taux de détournement ne pourra être calculé qu'à posteriori, sous réserve de données de vente fournies exhaustives, exprimées en DDJ¹⁶, pour l'ensemble des produits concernés, ou au cas par cas, au décours des rapports d'addictovigilance sur des médicaments ciblés.

Par ailleurs, si l'expérience de l'ARS AuRA était étendue, le rapporteur craint qu'il s'avère impossible d'utiliser les données transmises, car ces données parviennent aux CEIP-A parfois trop tardivement. Il insiste sur le caractère hétérogène du recueil et sur l'irrégularité des transmissions. La diminution du niveau de recueil effectué sur les mois de mai et novembre nous amène à nous interroger sur le niveau de motivation des pharmaciens.

Le président précise que l'enquête OSIAP s'inscrit dans un contexte difficile, qui doit mener les centres d'addictovigilance à réfléchir aux relations qu'ils entretiennent avec les ARS, ainsi qu'au devenir de l'outil VIAPS.

L'ANSM assure que l'intérêt de l'enquête OSIAP n'est nullement contesté et qu'il est indispensable qu'elle continue à exister, sur un rythme annuel. Elle convient cependant de la nécessité de rediscuter de son positionnement par rapport aux ARS, notamment dans le cadre du nouveau système de recueil. S'agissant du taux de détournement, L'Agence estime que les données d'OSIAP se suffisent à elles-mêmes et qu'il serait possible d'abandonner le calcul de cet indicateur sans remettre en cause l'intérêt de l'enquête.

Le président estime toutefois que le renoncement à cet indicateur constituerait une régression scientifique. Il déplore qu'une telle évolution doive advenir pour une raison de manque de moyens financiers.

Le rapporteur remarque qu'un des départements de l'Agence peut avoir accès aux données de vente. Il pourrait donc lui transmettre ces chiffres en DDJ, au moins dans un second temps, afin qu'il puisse calculer le taux de détournement et comparer les médicaments entre eux.

L'Agence confirme que les données de ventes pourraient être fournies pour permettre un calcul du taux de détournement avec une année de décalage. Le CEIP-A de Toulouse devra en amont établir la liste exhaustive des substances à suivre.

Un membre du comité technique estime que ces données de ventes présentent un intérêt plus large en addictovigilance, le facteur d'accessibilité jouant un rôle très important. L'analyse des données de ventes peut ainsi constituer un système d'information et d'alerte.

Un membre du comité technique s'interroge sur les différences de méthodologies observées d'un CEIP à l'autre dans la remontée des cas OSIAP. Le CEIP-A de Bordeaux, par exemple, s'appuie sur un réseau de 150 pharmacies sentinelles. Il n'est pas certain que l'ensemble du réseau mobilise le même ratio de pharmacies pour participer à OSIAP.

Les réseaux OSIAP représentent généralement 10 % des pharmacies de la zone géographique couverte. L'activation des réseaux et l'articulation avec les ARS varient en effet largement d'un CEIP-A à l'autre. Elles dépendent largement des personnes concernées, de l'historique, des habitudes prises, etc.

S'agissant du biais de recueil dénoncé dans le cadre de VIAPS, Un membre du comité technique tient à préciser que l'ARS n'a nullement ciblé le Subutex® pour mener son analyse. Elle a simplement transmis les résultats du contrôle effectué dans une pharmacie en réponse à une augmentation anormale de chiffre d'affaires et qui a permis de découvrir un grand nombre d'ordonnances volées.

Au-delà, le système VIAPS permet effectivement de capter un grand nombre d'ordonnances falsifiées et ne

¹⁶ Defined Daily dose (dose définie journalière)

répond pas aux mêmes critères de suspicion qu'OSIAP, ce qui suppose de retraiter les cas transmis, d'où le caractère relativement tardif de la transmission de ces données. Un membre du comité technique reconnaît en tous les cas que la mise en place de l'application VIAPS impacte mécaniquement les résultats d'OSIAP.

Conclusion et avis du Comité technique

Le zolpidem reste la substance la plus citée dans l'enquête OSIAP. Les demandes de tropicamide, en forte augmentation en 2016, sont à surveiller.

L'ANSM fournira les données de ventes des médicaments concernés par l'enquête OSIAP, afin de permettre le calcul du taux de détournement. La liste exhaustive des substances à suivre devra être précisée par le rapporteur.

Une réflexion pourra en outre être menée sur l'articulation des dispositifs VIAPS et OSIAP.

Note post-réunion : L'application VIAPS (Vigie Info ARS Produits de Santé), développée par l'ARS Rhône-Alpes permet de faciliter le signalement des vols d'ordonnances, de cartes ou de tampons professionnels par les médecins, et rendre plus accessibles ces signalements aux pharmaciens d'officine.