

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

COMMISSION NATIONALE DES STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 83^{ème} réunion du 23 avril 2009
Adopté le 23 juin 2009*

LISTE DES PARTICIPANTS	2
1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS	3
2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 19 FEVRIER 2009	3
3. RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE OFFICIELLE D'ADDICTOVIGILANCE SUR LES MÉDICAMENTS À BASE DE MORPHINE.....	4
4. RESULTATS DE LA PREMIERE ENQUETE OPEMA (OBSERVATION DES PHARMACODEPENDANCES EN MEDECINE AMBULATOIRE).....	15
5. QUESTIONS DIVERSES	19

LISTE DES PARTICIPANTS

ÉTAIENT PRÉSENTS

MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

Mme ARENS-RICHARD, représentant le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé,

Mme MORFINI, représentant le Directeur Général de la Santé,

Mme PARENT, représentant le Directeur Général des Douanes et Droits Indirects,

M. ETCHEVERRY, représentant le Directeur de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services

M. JULIEN, représentant le Directeur des Sports,

Mme MOUCHEL, représentant le Directeur des affaires criminelles et des grâces,

Mme CHEDRU, représentant le Président de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie,

Mme CANARELLI, représentant le Directeur de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,

Mme GUILLEMER, représentant la Directrice Générale de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments,

Mme DURAND, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens,

- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en pharmacologie : M. MALLARET (Président), M. LAGIER (Vice-Président),

Mme JOLLIET (membre titulaire), M. BELHADJ-TAHAR (membre suppléant), M. THIRION (membre titulaire),

- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge des addictions : M. BINDER (membre titulaire), M. KAMMERER (membre suppléant), M. POLOMENI (membre titulaire),

- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge de la douleur : M. KRAKOWSKI (membre titulaire),

- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en médecine légale : M. QUESTEL (membre titulaire),

- En qualité de pharmacien hospitalier : M. BEAUVÉRIE (membre titulaire),

- En qualité de représentant de l'Académie de Médecine : M. MONTASTRUC (membre suppléant),

- En qualité de représentant de l'Académie de Pharmacie : M. LAMARCHE (membre titulaire),

- En qualité de représentant des organismes représentatifs des fabricants de produits pharmaceutiques : Mme SIBENALER (membre titulaire),

- En qualité de représentant des producteurs de matières premières stupéfiantes ou psychotropes : M. PORTAL.

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 3 :

Mme PEYRIERE, Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-Addictovigilance) de Montpellier

Mme CHOLLEY, Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)

M. MAGNIN, représentant le groupe « TSO » (Traitements de Substitution aux Opiacés) de la Commission Addiction

Laboratoires BMS, exploitant des spécialités Skénan® et Actiskénan®

Laboratoires Mundipharma, exploitant des spécialités Moscontin® et Sévrédol®

SECRETARIAT DE LA COMMISSION

Mme COURNÉ, Mme FABREGUETTES, M. LUCAS, Mme MESSINA.

ÉTAIENT EXCUSÉS

Mme ARDITTI, représentant le réseau de Toxicovigilance

M. JUNOD, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins,

M. GÉNY, représentant le Chef de l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants,

Mme MATHURIN, représentant le Directeur de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins,

Mme STOROGENKO, représentant le Directeur général de l'Action sociale,

Mme LAINÉ-CESSAC, Vice-présidente de la Commission nationale de pharmacovigilance.

M. BEAUGRAND Mme BUREL, Mme DEBRUYNE, M. DELILE, Mme GERBAUD, Mme LAPEYRE-MESTRE, Mme MASSOUBRE, M. PEPIN, M. ROBERT, Mme THEVENOT

1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucune situation de conflit d'intérêts important, susceptible de faire obstacle à la participation des membres et experts aux délibérations, n'a été identifiée, ni déclarée, au cours de la séance de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 23 avril 2009.

2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 19 FEVRIER 2009

Le compte-rendu de la réunion du 19 février 2009 est adopté à l'unanimité des membres présents sous réserve des modifications suivantes :

- Page 7 : remplacer « *le nombre de blogs et de forums sur Internet évoquant cette pratique a augmenté significativement depuis décembre 2000* » par « *le nombre de blogs et de forums sur Internet évoquant cette pratique a augmenté significativement depuis décembre 2008* »
- page 8 : dans les commentaires de la CNSP, à la demande du membre dont l'intervention est relatée :
 - o supprimer la mention « *Il regrette que l'évaluation de ces substances n'ait pas fait l'objet d'une concertation au niveau européen* »
 - o remplacer « *La représentante du directeur général de l'Afssaps indique que ces critères de classement sont ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé et sont repris dans la procédure européenne* » par « *La représentante du directeur général de l'Afssaps indique que les critères de classement exposés sont ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé et sont repris dans la procédure européenne* »
 - o remplacer « *Ce même membre indique que le classement de ces substances comme stupéfiant constituera un frein à la recherche...* » par « *Ce même membre indique que le classement de ces substances comme stupéfiant pourrait constituer un frein à la recherche...* »
- page 12 : dans les commentaires de la CNSP, remplacer la phrase « *La représentante du LEEM (Les Entreprises du médicament), au titre des organismes représentatifs des fabricants de produits pharmaceutiques, souligne que la prescription des médicaments stupéfiants sur ordonnance sécurisée pourrait avoir un effet limitant en particulier pour les essais cliniques internationaux* » par « *La représentante du LEEM (Les Entreprises du médicament), au titre des organismes représentatifs des fabricants de produits pharmaceutiques, émet des réserves sur la faisabilité de la prescription des médicaments stupéfiants sur ordonnance sécurisée dans le cadre d'un essai clinique*»

3. RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE OFFICIELLE D'ADDICTOVIGILANCE SUR LES MÉDICAMENTS À BASE DE MORPHINE

La morphine est un agoniste pur des récepteurs opiacés μ , disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des douleurs persistantes intenses et/ou rebelles aux autres analgésiques.

Les formes à action prolongée sont parfois utilisées hors AMM comme traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés (TSO), sur la base d'une note émise par la DGS en juin 1996 autorisant leur prescription en cas d'échec ou d'intolérance à la buprénorphine et à la méthadone. Le prescripteur doit alors adresser au médecin-conseil de la caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), une demande de prise en charge au titre d'une affection de longue durée. Cependant, en l'absence d'un cadre dérogatoire précis, les positions varient fortement d'une CPAM à une autre. Selon les données de la Caisse nationale d'Assurance Maladie (CNAM), environ 1800 patients sont traités par un sulfate de morphine à une posologie supérieure à 300 mg.

Dans ce contexte, les autorités sanitaires ont souhaité faire un état des lieux de l'utilisation des sulfates de morphine comme TSO afin d'évaluer leur place dans l'arsenal thérapeutique actuel et, le cas échéant, définir leur cadre de prescription et de délivrance.

L'Afssaps a ainsi diligenté une actualisation de l'enquête d'addictovigilance réalisée en 2002 par le CEIP-Addictovigilance (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance) de Montpellier sur l'ensemble des spécialités à base de morphine. Les résultats de cette enquête ainsi que la synthèse provisoire issue de la réflexion initiée par le groupe TSO de la Commission Addiction du Ministère de la Santé sont présentés en séance. Ces deux exposés sont complétés par la présentation d'analyses issues des données de l'Assurance Maladie.

I- Résultats de l'enquête d'addictovigilance sur les sels de morphine

Elle porte sur l'ensemble des spécialités à base de morphine à savoir :

- les spécialités contenant du sulfate de morphine : Actiskénan®, Kapanol®, Morphine Aguetant® (sirop), Morphine Sulfate Lavoisier®, Oramorph®, Moscontin®, Sevredol®, Skénan® ,
- les spécialités contenant du chlorhydrate de morphine : Chlorhydrate de morphine APHP®, Morphine Aguetant® (solution injectable), Morphine Cooper®, Morphine chlorhydrate Lavoisier®, Morphine Renaudin®.

Elle s'appuie sur les données collectées par le réseau des CEIP-Addictovigilance et les laboratoires, entre 1997 et fin 2008, pour répondre aux 3 objectifs suivants :

- évaluer l'abus, la dépendance et l'usage détourné des sels de morphine (sulfate et chlorhydrate) ;
- évaluer l'usage des médicaments à libération prolongée contenant du sulfate de morphine comme TSO ;
- valider l'index géographique de déviation.

I-1. Résultats généraux

I-1.1. Données des CEIP-Addictovigilance

a. Notifications Spontanées

Entre 1997 et 2008, le réseau des CEIP-Addictovigilance a reçu 454 Notifications Spontanées (NotS) liés à une utilisation anormale de médicaments contenant du sulfate de morphine. Elles concernent des sujets, majoritairement masculins (72%), âgés en moyenne de 34,6 ans avec une prédominance des 20-40 ans. La spécialité la plus fréquemment impliquée est le Skénan®, suivie du Moscontin®.

Quatre situations peuvent être distinguées parmi les observations recueillies :

- 338 cas de pharmacodépendance correspondant à une utilisation chronique du médicament pour lesquels un état de dépendance est signalé ;
- 54 cas d'utilisation comme TSO ;
- 48 cas d'abus correspondant à une utilisation ponctuelle et occasionnelle, à de fortes doses, parfois dans un contexte festif ;
- 14 cas d'overdoses correspondant à une utilisation ayant entraîné coma, dépression respiratoire et un décès.

Les cas de pharmacodépendance sont très majoritaires dans toutes les classes d'âges (moins de 20 ans, 20/30ans, 30/40 ans, 40/50 ans et plus de 50 ans). L'utilisation à visée substitutive par voie injectable est plus fréquente chez les 30-40 ans.

i. Skénan®

Le Skénan® (sulfate de morphine) est commercialisé depuis 1992, à l'exception du dosage à 200 mg commercialisé depuis 2000. Le Skénan® est retrouvé dans 377 observations soit 82,8% des NotS, avec un pic en 2000 (65 observations). Depuis 2003, le nombre de notifications oscille entre 35 et 45 par an. Les 377 observations sont réparties comme suit :

- 289 cas de pharmacodépendance dont 176 cas rapportant une utilisation par voie intraveineuse de doses allant de 60 à 3 500 mg par jour (médiane de 600 mg par jour) et 55 cas signalant une administration par voie orale de doses allant de 60 à 1 900 mg par jour (médiane de 300 mg).
- 41 cas d'abus,
- 40 cas d'utilisation comme TSO,
- 7 cas d'overdoses (dont 5 décès).

Le dosage utilisé dans la majeure partie des cas est 100mg (57%), puis 30mg (18% des cas) et 60mg (12%).

L'utilisation du Skénan® par voie intraveineuse est mentionnée dans 230 cas (88%). La dose quotidienne moyenne est alors de 548 mg (médiane = 550 mg).

ii. Moscontin®

Le Moscontin® (sulfate de morphine) est commercialisé depuis 1986, à l'exception du dosage à 200 mg qui a été mis sur le marché en 1994. Il apparaît dans 31 NotS selon une répartition comme suit :

- 18 cas de pharmacodépendance dont 6 cas signalant une utilisation par voie intraveineuse (IV) et 7 cas une administration par voie orale,
- 12 cas d'utilisation comme TSO,
- 1 cas d'abus.

La dose journalière moyenne est de 777 mg pour les administrations IV et de 199 mg pour la voie orale.

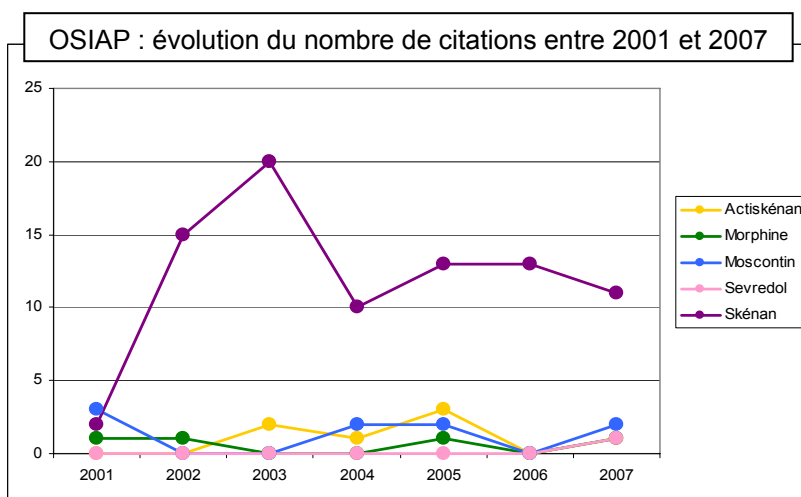
iii. Autres spécialités

Les autres médicaments mentionnés dans les NotS sont :

- Actiskénan® (sulfate de morphine) : 13 cas dont 7 cas de pharmacodépendance, 3 cas d'abus, 1 cas d'utilisation comme TSO et 1 décès ;
- Sevredol® (sulfate de morphine) : 4 cas dont 3 cas de pharmacodépendance et 1 cas d'utilisation comme TSO ;
- Kapanol® (sulfate de morphine) : 1 cas d'abus ;
- Les spécialités contenant du chlorhydrate de Morphine : 9 cas dont 6 cas de pharmacodépendance, 1 cas d'abus et 2 cas d'overdose.

b. OSIAP (Ordonnances suspectes, Indicateur d'abus Possible)

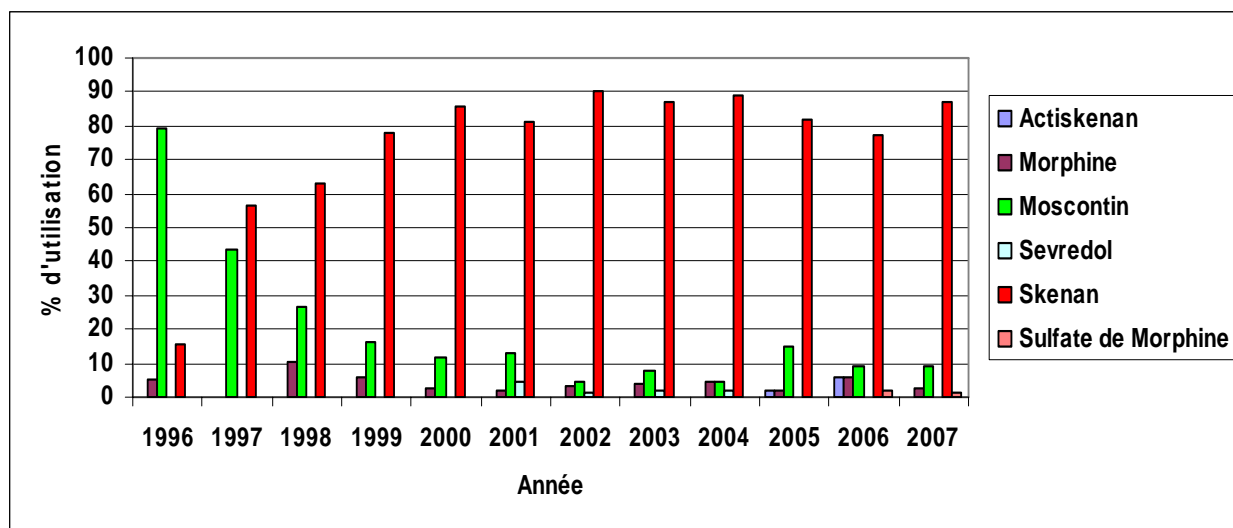
Sur la période d'enquête, 103 ordonnances suspectes ont été recensées, dont 80% concernent le Skénan®, et 8,6% le Moscontin®. Les bénéficiaires de ces ordonnances étaient principalement des hommes (65 hommes et 21 femmes), âgés en moyenne de 40,7 ans. Entre 2001 et 2003, le nombre de citations du Skénan® a été en constante progression jusqu'à atteindre 20 citations, pour redescendre à 10 citations en 2004, et être constant entre 2005 et 2007 (entre 11 et 13 citations).



Le dosage est précisé pour 59 ordonnances suspectes mentionnant le Skénan® : il s'agissait de « Skénan 100 » dans 40,7% des cas, de « Skénan 60 » et du « Skénan 30 » dans 20,3% des cas.

c. OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation)

Entre 1996 et 2007, le pourcentage médian de sujets consommateurs de morphiniques dans l'enquête OPPIDUM est stable, à 1,7%. La tendance générale depuis 1997 est l'augmentation des notifications concernant le Skénan® et la diminution de celles concernant le Moscontin®.



OPPIDUM : évolution des notifications de morphiniques entre 1996 et 2007

La médiane des moyennes d'âge des consommateurs de morphiniques est de 33,5 ans, avec une prédominance masculine.

Le Skénan® est le premier produit à avoir été consommé dans 5 cas et le premier produit à avoir entraîné une dépendance dans 13 cas.

En 2007, 78 sujets (soit 1,5%) inclus dans OPPIDUM consomment un morphinique, par voie injectable dans 54% des cas, par voie orale dans 47% des cas et par voie nasale dans 9% des cas (plusieurs voies sont possibles), avec une prise quotidienne dans 54% des cas. Ils présentent une souffrance à l'arrêt dans 64% des cas. Une pharmacodépendance est observée dans 62% des cas, un abus dans 27%. Les médicaments utilisés sont obtenus illégalement dans la moitié des cas. Le Skénan® est consommé par 87,2% des consommateurs de morphiniques.

I-1.2. Données des laboratoires

Aucune observation de pharmacodépendance, d'abus, d'usage détourné ou de mésusage n'a été rapportée auprès des laboratoires commercialisant les médicaments suivants : Chlorhydrate de Morphine AHP® , Kapanol®, Oramorph®, Moscontin®, Sévredol®.

Deux cas de surdosage de Morphine Cooper® faisant suite à une erreur humaine ont été notifiés.

Le laboratoire Aguetant a reçu une observation de pharmacodépendance liée à la consommation de sulfate de morphine (Morphine Aguetant®, sirop).

Les laboratoires BMS ont recueilli 21 cas dont 20 avec le Skénan® et 1 avec l'Actiskénan®. Concernant 18 hommes et 3 femmes d'âge médian de 35 ans, ils rapportent une utilisation par voie injectable dans 13 cas, une utilisation comme TSO, 4 cas d'overdoses et 2 cas d'infections suite à une injection par voie intraveineuse.

I-1.3. Données de consommation du Skénan® et du Moscontin®

Alors que les ventes de Skénan® ont augmenté depuis 2001 avant de se stabiliser à partir de 2006, celles de Moscontin® ont diminué jusqu'à se stabiliser depuis la même année.

Les données de ventes du Skénan® et du Moscontin® issues des grossistes-répartiteurs ont été plus précisément étudiées dans l'Hérault, à Paris et en Gironde, selon les circonscriptions de ventes.

i. Skénan

Dans l'Hérault, en 2002, 2007 et 2008, les dosages les plus utilisés sont le « 10 mg » et le « 30 mg », avec une répartition relativement homogène sur le département. Alors qu'en 2002, les ventes du « 100 mg » étaient plus importantes dans certaines zones, les différences se sont atténuées en 2007 et 2008. A Paris, les ventes de Skénan® 100mg sont très majoritaires dans certaines zones qui peuvent être différentes en 2002 et 2007/2008. Dans la Gironde, la consommation de Skénan 200 mg semble prédominante dans certaines zones.

ii. Moscontin

La répartition des ventes des différents dosages est très hétérogène selon les secteurs que ce soit dans l'Hérault, à Paris ou en Gironde. Il semble qu'il existe une prédominance des ventes de Moscontin® 100mg dans certaines zones de ces départements. Cependant, les ventes de Moscontin® étant faibles, l'interprétation de l'analyse effectuée à partir des données de vente est délicate.

I-2. Utilisation du Sulfate de Morphine comme TSO

Les médicaments contenant du sulfate de morphine sont utilisés comme TSO, sur la base d'une note émise par la DGS en juin 1996 aux Préfets de Région et de Département, aux DRASS (Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales) et aux DDASS (Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales). Cette note autorise la prescription de sulfate de morphine comme TSO en cas d'échec de la buprénorphine et de la méthadone ou d'intolérance à ces médicaments. Le prescripteur doit alors adresser au médecin-conseil de la caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), une demande de prise en charge au titre d'une affection de longue durée. Après accord, il doit mentionner sur la prescription « en concertation avec le médecin conseil ».

Le rapport du groupe de travail sur les sulfates de morphine à libération prolongée, présidé en 2001 par le professeur Jean-Louis Montastruc, a conclu que le sulfate de morphine ne répondait pas aux caractéristiques d'un TSO puisqu'il a notamment une courte durée d'action, qu'il est facilement détourné de sa voie normale d'utilisation, et produit un effet de renforcement positif qui conduit à renouveler la consommation.

I-2.1. Données des CEIP

Sur les 458 NotS recueillies par le réseau des CEIP-Addictovigilance, 56 révèlent une utilisation des sulfates de morphine à visée substitutive. Ces médicaments sont :

- Skénan® dans une très grande majorité des cas (40). La consommation journalière médiane est alors de 600 mg (20 mg – 2700 mg) ;
- Moscontin® dans 12 cas. La consommation journalière médiane est alors de 500 mg (60 mg – 1200 mg) ;
- ActiSkénan® (1 cas), Sévredol® (1 cas), d'autres morphiniques sans plus de précision dans 2 cas. La dose journalière médiane est alors plus faible, entre 50 et 90 mg.

L'administration par voie injectable est signalée chez 14 sujets prenant du Skénan®, avec une dose journalière médiane de 800 mg et 4 sujets prenant du Moscontin® avec une dose journalière variant de 400 mg à 1200 mg.

Les raisons d'utilisation du sulfate de morphine comme TSO sont peu documentées. La prescription du Skénan® fait suite à l'échec des traitements par buprénorphine ou méthadone (13 cas), au mésusage du Subutex® (4 cas). Dans 10 observations, il est présenté comme TSO sans qu'il y ait d'éléments relatifs à un traitement antérieur avec un autre TSO.

Dans 2 cas, le Moscontin® est utilisé comme TSO après échec d'un traitement par buprénorphine ; dans 1 cas, en association avec la méthadone en raison d'une intolérance du patient à de fortes doses de méthadone.

Dans l'enquête OPPIDUM, 76,5% (n=3937) des patients inclus en 2007 prennent un TSO. Parmi eux, 17 patients ont signalé consommer du Skénan® (n=11) ou du Moscontin® (n=6), par voie orale dans 81% des cas, par voie injectable dans 31% des cas. Seul, un sujet déclare se procurer le médicament illégalement. Aucun patient n'a déclaré consommer de l'héroïne, de la codéine, de la buprénorphine ou de la méthadone pendant la même période.

I-2.2. Données de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT)

En 2006, la disponibilité des sulfates de morphine (SdM) au marché noir sur les sites TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) était très faible à l'exception de Paris et de Rennes. L'usage de SdM au cours du dernier mois concernait 16% des usagers vus en structures de première

ligne. Ceux-ci disaient rechercher avec ce produit une « défonce » le plus souvent (58% d'entre eux), ou un usage « mixte » (substitutif -ou antalgique- et une défonce) pour 24% ; seuls 18% en faisant un usage thérapeutique exclusif. Parmi les sujets consommant du Skénan®, 88% se l'injectaient.

En 2007 et 2008, les sites concernés par le détournement restent Paris et Rennes¹ avec une disponibilité moindre en particulier à Paris du fait du démantèlement d'un réseau de trafiquants. Les usagers souffrant de pathologies douloureuses ne sembleraient pas quant à eux être concernés par une éventuelle revente.

Trois principaux groupes de consommateurs de SdM en usage détourné sont distingués :

- des personnes de plus de 30 ans, anciennement consommatrices d'héroïne. Certaines d'entre elles plutôt marginalisées socialement, visibles en milieu urbain, injecteraient le SdM en remplacement de l'héroïne ou de la BHD (Buprénorphine Haut Dosage) détournée. D'autres seraient des personnes en difficulté avec leur traitement de substitution en cours.
- de « jeunes errants » constitués de personnes plus jeunes (18-25 ans) marquées également par une précarité. Le Skénan®, injecté et consommé parfois à des doses élevées (500 à 1200 mg/j), constituerait la base quotidienne de leurs consommations.
- des migrants en provenance d'Europe de l'Est. Certains d'entre eux selon les données TREND de 2006 seraient impliqués dans le marché parallèle parisien (localisé essentiellement dans le 18^{ème} arrondissement) du Subutex® mais aussi du Skénan®.

La perception de ce produit parmi ces usagers est positive en 2006 puisque le Skénan® est considéré comme un produit rare, proche de l'héroïne, injectable mais de qualité garantie et constante. Dans un cadre substitutif, il est considéré comme une alternative par des usagers en échec avec la BHD.

I-2.2. Données de la littérature

En Autriche, la morphine est autorisée dans le traitement des dépendances aux opiacés, en cas d'intolérance aux autres TSO. Deux médicaments sont disponibles : le Compensan® (chlorhydrate de morphine) et le Substitol® (sulfate de morphine) dont la posologie initiale est de 120 mg par jour en une prise. La posologie d'entretien recommandée varie de 300 à 600 mg mais peut atteindre 800 mg, voire 1200 mg.

Une étude récente réalisée en Autriche² a comparé la qualité de vie, les symptômes évocateurs d'un syndrome de sevrage ainsi que la consommation d'autres substances psychoactives chez des patients sous protocole de substitution, respectivement par méthadone, buprénorphine haut dosage et morphine à libération retardée. Dans cette étude, la méthadone et la buprénorphine ont montré une efficacité comparable. Les patients sous buprénorphine ou méthadone bénéficient d'une meilleure qualité de vie que les patients traités par morphine. Ils présentent également moins de symptômes physiques de manque et consomment significativement moins de benzodiazépines. Cette étude conclut que le sulfate de morphine utilisé comme TSO présente plus d'inconvénients que la buprénorphine et la méthadone et que d'autres études doivent être menées dans l'indication de TSO.

Une étude prospective en cross-over a comparé le sulfate de morphine à libération retardée et la méthadone dans le traitement des dépendances aux opiacés³. La posologie du sulfate de morphine était de 200 mg de morphine le 1^{er} jour, 320 mg le 2^{ème} jour, puis ajustée en fonction des symptômes cliniques. Concernant la méthadone, la posologie initiale était de 40 mg, puis 55 mg le second jour avant d'être ajustée selon les symptômes cliniques. Les critères d'efficacité étaient le maintien dans l'étude, l'utilisation de substances illicites, la compulsion, les symptômes de sevrage et le bien-être général. La posologie moyenne de méthadone était de 85 mg et la posologie moyenne de morphine de 680 mg. Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes concernant le maintien dans l'étude ou la consommation d'autres substances. Les patients sous morphine avaient un score de dépression et d'anxiété significativement plus bas que ceux sous méthadone et moins de plaintes physiques.

Une autre étude⁴ plus récente a évalué l'efficacité, la tolérabilité et l'acceptabilité de la morphine à libération prolongée chez des patients intolérants à la méthadone ou avec des symptômes de sevrage. Il s'agissait de patients déjà traités par méthadone et pour lesquels la morphine a été administrée en remplacement. L'efficacité a été jugée d'après la réduction des effets indésirables, la compulsion à consommer de l'héroïne et les symptômes du sevrage. De plus, les symptômes somatiques et psychiques ainsi qu'une évaluation de la qualité de vie des patients ont été surveillés. Vingt-huit patients intolérants à la méthadone et 28 patients avec des signes de sevrage malgré une

¹ Une très légère disponibilité apparaît à Marseille sur cette période.

² Giacomuzzi S. et al., Subst Use Misuse 2006 ; 41/223-44

³ Eder H. et al., Addiction 2005 ; 100 :1101-9

⁴ Kastelic A. et al., Addiction 2008 ; 103 : 1837-46

posologie de méthadone supérieure à 90 mg/j ont été inclus. Après 4 semaines de traitement par morphine, il a été montré

- une diminution significative des effets indésirables observés sous méthadone ;
- une réduction des signes et symptômes de sevrage et de la compulsion à consommer de l'héroïne ;
- une amélioration de la sensation de bien-être physique et psychologique ;
- une bonne tolérance à la morphine.

Conclusion

Tous les outils épidémiologiques de la dépendance montrent que le Skénan® est le médicament morphinique le plus détourné de son utilisation par les toxicomanes, le plus souvent par voie intraveineuse. L'analyse des données de ventes effectuées par les grossistes répartiteurs semble indiquer une déviation d'usage de certains dosages de ce médicament dans certaines zones géographiques.

Toutefois, les données disponibles ne permettent pas de distinguer l'utilisation du sulfate de morphine comme TSO dans le cadre dérogatoire défini par la Direction générale de la Santé en 1996 de sa consommation en dehors d'un protocole de soins.

II- Données de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)

Elles concernent les données de remboursement des sulfates de morphine (SdM) issues du régime général (hors sections locales mutualistes et hors DOM-TOM) pour le 2^{ème} semestre 2007. Il s'agit de données statistiques anonymisées pour lesquelles le motif de prescription n'est pas connu.

La posologie quotidienne moyenne des SdM a été calculée à partir de ces données et ce quelque soit le nombre de jours de traitement du patient au cours de la période. Les requêtes effectuées portent sur les sujets ayant reçu plus de 300 mg par jour de SdM.

II-1. Effectifs et caractéristiques des patients bénéficiant des sulfates de morphine

Au total, 143 175 patients ont reçu des remboursements suite à la délivrance de SdM. La posologie quotidienne était strictement supérieure à 300 mg par jour pour 1,3% (n=1 796) d'entre eux, ce qui représente une augmentation de 2,9% par rapport à 2006 (n=1 746) pour un nombre total de patients ayant reçu des SdM relativement stable (n=140 577).

Parmi les patients recevant plus de 300 mg/j de SdM :

- 56,5% ont entre 35 et 54 ans ; 17,2% moins de 34 ans (dont 3,2% moins de 25 ans) et 26,2% plus de 55 ans.
- 55,4% reçoivent entre 300 et 500 mg/j de SdM, 34,7% entre 500 et 1050 mg/j et 10% plus de 1050 mg/j ;
- un peu plus de la moitié de ces sujets (57,2%) sont bénéficiaires d'une ALD⁵.

Le niveau de prescription est variable suivant les régions, les patients concernés sont surtout localisés en Ile-de-France (24,3% des cas), en Provence-Alpes Cote d'Azur (PACA) (11,8%), en Rhône-Alpes (9%), en Languedoc-Roussillon (6,5%) et en Bretagne (5,2%). Le Nord-Pas-de-Calais concentre ensuite 4,9% des prescriptions suivi de la Lorraine (4,5%).

II-2. Effectifs et caractéristiques des prescripteurs et des pharmaciens

Il n'a pas été possible à partir de cette base de savoir si les prescriptions effectuées l'ont été de manière régulière ou non pour chaque patient.

Au cours du 2^{ème} semestre 2007, la moyenne est de 2,5 prescripteurs par patients ; 320 patients (17,8%) ayant eu recours à 4 prescripteurs ou plus ; 7 patients à 15 ou plus.

Le nombre total de prescripteurs pour la population de patients étudiée est de 2 819. La grande majorité d'entre eux (83,2%) suit 1 patient, 11% a effectué une/des prescription(s) pour 2 patients et seuls 0,6% (n=17) pour 10 et plus.

Les prescripteurs sont essentiellement localisés en Ile-de-France (19,5%) puis dans la région PACA (12,3%) et en Rhône-Alpes (9,6%). Le ratio prescripteur/patient est le plus élevé en Basse Normandie (2,5) suivi par la région Midi-Pyrénées (2,3) puis la Bretagne (2,1). Les ratio pour les régions PACA et Ile-de-France sont plus bas (respectivement 1,6 et 1,2).

⁵ Il n'a pas été possible de renseigner pour quelle raison médicale le patient bénéficiait de l'ALD (Allocation Longue Durée) ; l'étiologie cancéreuse n'étant pas la seule possible.

La moyenne du nombre de pharmaciens effectuant une délivrance de SdM est de 2,5 par patient ; 352 patients (19,6%) en ont obtenu leur traitement auprès de 4 pharmacies ou plus et 15 autres auprès de 15 ou plus.

II-3. Remboursement concomitant de sulfate de morphine et de médicaments de substitution aux opiacés

En 2005, un peu plus de 1000 patients recevaient concomitamment des remboursements suite à la délivrance des SdM et des MSO (Médicaments de Substitution aux Opiacés), chiffre qui a augmenté en 2006 avec environ 1500 patients. Après une baisse au cours du 2^{ème} semestre 2007 (1379 patients), une légère augmentation du nombre de cas est notée au second semestre 2008 avec 1552 patients.

III- Polyprescription de morphine en région PACA-Corse en 2007

La polyprescription est définie comme l'obtention par un patient d'ordonnances de plusieurs médecins simultanément (chevauchement) pour le même médicament. Cette notion ne doit pas être confondue avec l'« instabilité » de certains patients consultant plusieurs prescripteurs de manière successive. La polyprescription, potentiellement indétectable chez les médecins et les pharmaciens, est considérée comme étant un des premiers moyens de détournement de médicaments.

III- 1. Méthode

L'étude a porté sur l'ensemble des délivrances de morphine survenues en 2007 dans la région PACA-Corse à partir de l'analyse des données de la base de remboursement de l'Assurance maladie (pour ces deux régions et concernant les sujets affiliés au régime général).

Ces données permettent de calculer deux quantités distinctes pour chaque patient :

- La **quantité délivrée** correspondant à la somme des quantités reçues à travers l'ensemble des délivrances pour le patient
- La **quantité polyprescrite** correspondant à la quantité obtenue par le sujet grâce au chevauchement d'ordonnances de plusieurs médecins.

Ces calculs ne font toutefois pas intervenir de quantité globale de médicaments ou de nombre de médecins maximum par patient puisque seuls les chevauchements sont pris en compte.

Deux indicateurs permettent ainsi de résumer le potentiel d'abus du médicament pour la population étudiée :

- La **quantité polyprescrite totale (Qpol)** correspondant à la somme des quantités polyprescrites pour tous les patients (en gramme de morphine ou en *Defined Daily Doses (DDD⁶)*). La quantité polyprescrite totale permet d'évaluer **l'importance du détournement**.
- Le **ratio de polyprescription (RP)** correspondant au rapport entre la quantité polyprescrite totale et la quantité totale délivrée (en pourcentage). Il permet d'évaluer le **potentiel d'abus du médicament** en situation réelle.

III-2. Résultats

En 2007, 18 588 patients ont reçu au moins une délivrance de morphine sur environ 3 854 000 personnes couvertes dans la région PACA Corse. La prévalence d'usage de morphine sur l'année est donc de 4,8 pour 1000 personnes. Parmi ces patients, 17 682 patients ont reçu des formes orales et 906 des formes injectables, 506 ayant reçu les deux formes.

Les quantités totales remboursées s'élèvent à 146,4 kg de morphine au cours de l'année dont 138 kg provenant des formes orales et 8,4 kg des formes injectables. En ce qui concerne les formes orales, la spécialité la plus fréquemment délivrée est le Skénan®, le dosage 100 mg représentant 20% du total délivré, suivi par la forme LP 30 mg (18,3%), LP 60 mg (16,8%) et LP 200 mg (12,9%). Concernant les formes injectables, la Morphine Aguettant® (chlorhydrate) est en tête, représentant 22,7% de l'ensemble des formes délivrées.

Le **ratio de polyprescription** le plus important dans la région PACA-Corse est celui du flunitrazépam (28,6%), suivi par celui de la BHD (12%), puis celui de la morphine intervenant en troisième position (6,5%) très légèrement avant celui du méthylphénidate (6%).

⁶ Selon les formes de Sulfates de morphine : 100 mg/j per os ou 30 mg/j en injectable

La **quantité polyprescrite totale** de la morphine totalise moins de 100 000 DDD. En comparaison, la quantité polyprescrite totale la plus importante concerne le zolpidem (570 000 DDD), suivie de la BHD (370 000 DDD) et du flunitrazépam (320 000 DDD).

La quantité totale polyprescrite de morphine représente 9,4 kg dont 8,9 kg provenant des formes orales. Le ratio de polyprescription est de 6,5%, toutes formes confondues, 6,4% pour les formes orales et 5,6% pour les formes injectables. La polyprescription totale est supérieure à la somme de la polyprescription des deux formes en raison de l'alternance de la polyprescription des 2 formes par certains patients.

La spécialité administrée par voie orale la plus fréquemment polyprescrite est -de la même manière que pour les formes les plus souvent délivrées- le Skénan®, qu'il s'agisse du Skénan® LP 100 mg (12,6%), suivi par la forme LP 200 mg (6,9%) et la forme LP 60 mg (4,5%). La spécialité administrée par voie injectable la plus fréquemment polyprescrite est la Morphine Lavoisier® 10 mg/ml (Chlorhydrate) représentant 13,6% de l'ensemble.

Dans la région PACA-Corse, le ratio de polyprescription de la morphine est plus important dans les Alpes maritimes (8,9%) et dans les Bouches du Rhône (7,4%) ; les départements où il est le plus faible étant la Haute Corse (2,2%) et les Alpes de Haute Provence (1,2%).

Les doses prescrites pour les fortes polyprescriptions varient de 250 mg à 800 mg par jour (versus 25-100 mg en l'absence de polyprescription). L'âge moyen des bénéficiaires de polyprescription est de 37 ans (61 ans pour ceux n'ayant pas recours à la polyprescription).

En conclusion, il ressort de cette étude que la polyprescription de morphine est importante puisqu'elle correspond à 6,5% de la quantité remboursée et au 3^{ème} ratio de polyprescription en région PACA-Corse. Elle ne concerne toutefois qu'un nombre limité de patients : 81 (soit 0,4% de la population traitée sur cette zone géographique) obtenant cependant 80% de la quantité polyprescrite. Enfin, cette polyprescription concerne majoritairement les formes orales même si elle est aussi observée pour les formes injectables.

IV- Les Sulfates de Morphine dans le cadre des TSO (Traitements de substitution aux opiacés) : synthèse provisoire du Groupe TSO de la Commission Addiction

Le groupe de travail « TSO » de la Commission Addiction du Ministère de la Santé a consacré deux séances de travail en 2008 à l'utilisation des sulfates de morphine comme TSO. Il s'agit en effet d'une question récurrente soulevée par de nombreux prescripteurs portant pour la plupart un regard positif sur cet usage. Il existe d'autre part une certaine « tolérance » vis-à-vis de la prescription et de l'usage des sulfates de morphine en dehors du cadre réglementaire bien que la situation soit fragile et que des dérives existent.

IV-1. Rappels historiques

Avant 1995, les sulfates de morphine (Skénan® et Moscontin®) étaient prescrits à des patients opio-dépendants en dehors de toute AMM dans cette indication. Cette prescription a fortement diminué avec la mise sur le marché, en 1995, des Médicaments de substitution aux opiacés (MSO) : la méthadone et de la buprénorphine haut dosage (BHD).

Cependant, prenant en compte à la fois l'expérience de nombreux prescripteurs et le fait que les MSO autorisés ne répondaient pas à toutes les situations de dépendance aux opiacés, une note d'information de la DGS a autorisé l'utilisation des SdM en cas d'échec de la BHD ou de la méthadone (cf. point I-2.).

Des avis d'experts contradictoires concernant le SdM au début des années 2000 n'ont ensuite pas permis de clarifier leur place parmi les TSO. En effet, si le Rapport Montastruc concluait en 2001 que les SdM ne répondaient pas « *aux critères modernes d'un traitement de substitution* », un rapport sur l'accès à la méthadone⁷ recommandait l'année suivante de « *promouvoir des protocoles d'expérimentation d'autres traitements de substitution en priorité avec les sulfates de morphine et l'héroïne, y compris par voie injectable* ».

Deux ans plus tard, la Conférence de Consensus sur les traitements de substitution aux opiacés recommande à la fois l'injectabilité des formes solides de MSO et la mise en place de formes injectables chez des sujets en échec thérapeutique.

⁷ Augé-Caumont et Al (2002)

IV-2. Problèmes posés par la prescription des SdM

a. Le contexte de prescription

- La suppression du carnet à souches en 1999 a contribué à l'apparition d'une nouvelle catégorie de prescripteurs moins scrupuleux et parfois irresponsables quant aux posologies prescrites
- L'inégalité de l'accès à la méthadone favorise le recours à un autre agoniste pur.

b. Le problème réglementaire

- L'absence d'AMM et de cadre réglementaire ne permet pas d'évaluer les pratiques et il n'existe pas d'études référencées concernant l'utilisation des SdM comme TSO.
- L'absence de cadre conduit les Médecins conseil des CPAM à prendre des positions très différentes les uns des autres (refus ou à l'inverse acceptation de toutes les demandes, requêtes d'expertise, indifférence)
- Certains médecins prescripteurs peuvent ne jamais être contrôlés.
- Il n'est pas possible d'identifier les prescriptions qui ont fait l'objet d'un accord préalable
- La question du devenir de l'accord en cas de changement de médecin ou de région reste en suspens.

c. Le problème de la galénique

- Le Skénan® LP, spécialité la plus prescrite et plus utilisée car plus facilement injectable, contient des excipients (talc, amidon de maïs) rendant l'injection possible mais pouvant entraîner des risques sanitaires importants (thrombose, infections,...).
- Ces formes LP ont une durée d'efficacité de 12 heures par voie orale, durée plus courte en cas d'injection, favorisant ainsi les injections multiples.
- La biodisponibilité par rapport à la voie intraveineuse est de 30% per os et de 50% par voie sous-cutanée.

d. Les dérives

Les dérives supposées, connues des acteurs de terrain, sont impossibles à évaluer sur un plan global. Il s'agit :

- du nomadisme des usagers
- de l'existence d'un marché noir important pour ces produits (Skénan®)
- de l'utilisation des forts dosages
- du recours à l'injection

e. L'administration par voie intraveineuse

La recherche d'effets euphorisants et de détente privilégie le recours à la voie intraveineuse. Les risques de sepsis et de thrombose veineuse sont donc importants, et renforcés en cas d'injections multiples.

IV-3. Expériences de prescription de SdM à l'étranger

Dans plusieurs pays (Allemagne, Autriche, Belgique, Pays-Bas, Suisse, Slovénie), la morphine est considérée comme un TSO. En Autriche, où des études montrant l'efficacité des SdM ont été menées⁸, près de la moitié des TSO disponibles le sont sous forme de morphine orale à libération prolongée. Les études de comparaison avec la méthadone ont montré des résultats équivalents avec la méthadone, avec toutefois moins d'effets secondaires.

IV-4. Recommandation du Groupe TSO

Au vu de l'ensemble de ces éléments présentés lors de ces deux séances de travail, le « groupe TSO » a proposé plusieurs recommandations qui doivent être discutées en commission. En premier lieu, la population d'usagers des SdM comme TSO doit être mieux connue, notamment le nombre de sujets consommant plus de 200 mg par jour ainsi que le nombre de sujets prenant soit du Skenan® soit du Moscontin®.

Le Groupe TSO s'est prononcé en faveur d'une reconsidération de l'utilisation des sulfates de morphine comme TSO en structurant la réflexion autour des galéniques (en distinguant particulièrement les formes de morphine orale à libération prolongée et le problème de l'injection), du cadre réglementaire et de l'AMM mais aussi autour des populations cibles.

⁸ La spécialité disponible en Autriche est le Substitol® retard

Dans l'immédiat, il propose de reconduire le protocole issu de la note de la DGS diffusée en 1996 afin de ne pas déstabiliser les patients bien équilibrés et de ne pas pénaliser les médecins prescripteurs soucieux des bonnes pratiques professionnelles.

Audition des Laboratoires présents

Comment peut-on expliquer le recours majoritaire au dosage 100 mg par rapport au 200 mg ?

Le représentant du laboratoire BMS signale que les formules des différents dosages de Skénan® sont homothétiques. Le Skenan® se présente sous forme de gélule renfermant des microgranules pelliculés. Ces gélules peuvent être ouvertes pour administrer le médicament dans des sondes gastriques par exemple ou chez l'enfant de plus de 6 mois. Cette galénique peut expliquer la prédominance de l'utilisation du Skenan® comme TSO parmi les sulfates de morphine LP commercialisés. En cas d'injection, il est cependant nécessaire de considérer les excipients constituant le pelliculage responsable de libération prolongée du principe actif contenu dans les microgranules. Par ailleurs, la commercialisation plus tardive du dosage 200 mg pourrait expliquer le recours majoritaire au dosage 100 mg.

Le représentant du laboratoire Mundipharma signale que les comprimés dosés à 200 mg sont pelliculés alors que les autres comprimés de la gamme sont enrobés.

Les laboratoires envisagent-ils de déposer une demande d'AMM dans l'indication de traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés ?

Les représentants des deux laboratoires soulignent que l'utilisation de la morphine sous formes orales à libération prolongée comme TSO ne doit pas porter préjudice à l'usage de ces médicaments dans les indications autorisées par l'AMM.

Par ailleurs, ils indiquent qu'ils n'envisagent pas de déposer une demande d'AMM dans cette indication.

Discussion

La représentante de la CNAMTS explique que l'obtention de données plus fines sur les patients recevant des prescriptions de sulfates de morphine comme TSO nécessiterait une étude spécifique.

La problématique soulevée par l'usage des sulfates de morphine comme TSO s'articule selon deux axes : compte tenu des alternatives thérapeutiques disponibles, les formes orales à libération prolongée de sulfate de morphine ont-elles un intérêt dans la prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés ? Si oui, quelles sont les conditions d'une telle utilisation, sachant qu'aucune demande d'autorisation de mise sur le marché n'a été ou ne devrait être déposée en France dans cette indication ?

Il est en effet nécessaire de mettre un terme à l'hétérogénéité des décisions des Caisses Primaires d'Assurance Maladie en l'absence d'un cadre précis des conditions de prescription.

Les cliniciens présents expriment pour la plupart leur réserve quant à cette utilisation. Dans leur exercice, le recours à un sulfate de morphine comme TSO n'a pas été nécessaire. Par ailleurs, la majorité des patients qu'ils ont pris en charge ou pour lesquels ils ont eu à faire une expertise pour la Sécurité Sociale n'avaient pas été préalablement traités par un TSO autorisé. Ils ont alors le plus souvent initié avec succès un traitement par méthadone ou buprénorphine.

Cependant, un membre fait part de l'intérêt de ces médicaments dans certains cas, comme une intolérance à la méthadone ou à la buprénorphine. Certains patients ont également une meilleure qualité de vie. Un autre membre souligne que ces patients sont souvent bien stabilisés.

Concernant les conditions d'utilisation, les membres s'accordent sur la nécessité d'un cadre faisant appel à l'avis d'un médecin spécialisé avant toute prescription initiale. La représentante de la Direction générale de la Santé précise qu'il faut veiller à ne pas bloquer le système actuel afin de ne pas porter préjudice aux patients traités par un sulfate de morphine et stabilisés. La représentante de l'Ordre national des pharmaciens souhaiterait que les conditions de prescription et de délivrance soient harmonisées afin de faciliter la pratique des prescripteurs et des pharmaciens.

Le représentant de l'Académie de Médecine indique qu'il est nécessaire qu'une étude ou un essai clinique, dans le cadre d'un PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) par exemple, soit réalisée pour évaluer l'efficacité des sulfates de morphine dans le traitement de la dépendance aux opiacés.

Enfin, les membres souhaitent dans leur ensemble qu'un référentiel définisse les critères d'utilisation des sulfates de morphine comme TSO.

Avis de la Commission

Les débats montrent que les membres sont partagés quant à l'intérêt et au cadre d'utilisation des sulfates de morphine dans le traitement de la dépendance aux opiacés.

L'avis de la Commission est donc soumis à un vote. A la majorité des membres présents, la CNSP se déclare favorable au maintien de la prescription des sulfates de morphine en tant que TSO sous les conditions suivantes :

1. à titre exceptionnel (en cas notamment de contre-indications ou d'intolérance à la BHD ou la méthadone)

2. dans la cadre de la mise en place d'un protocole de soins avec l'Assurance maladie (Article L324-1 du Code de la Sécurité Sociale).

3. après avis favorable d'un addictologue exerçant dans un service spécialisé (CSST, CSAPA ou service hospitalier).

Résultat du vote : POUR : 11 ABSTENTION : 10 CONTRE : 0

Par ailleurs, la Commission dans son ensemble demande :

- **l'établissement d'une liste de critères (référentiel) permettant de définir les cas pour lesquels la prescription de ces sulfates de morphine pourrait être autorisée en tant que TSO.**
- **la réalisation d'un essai clinique ou d'une étude visant à évaluer l'efficacité des sulfates de morphine dans cette indication précise, notamment dans le cadre d'un PHRC.**
- **l'évaluation de l'intérêt de l'utilisation de ces produits chez la femme enceinte ou allaitante.**
- **la définition, en lien avec la Direction Générale de la Santé, des modalités de mise en place d'un cadre d'utilisation précis des sulfates de morphine comme TSO.**

4. RESULTATS DE LA PREMIERE ENQUETE OPEMA (OBSERVATION DES PHARMACODEPENDANCES EN MEDECINE AMBULATOIRE)

Le centre associé du CEIP de Marseille, coordinateur de l'étude OPEMA (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire) présente au Comité technique des CEIP les résultats de la première enquête.

L'enquête OPEMA a pour but de collecter des informations valides et régulières en provenance de la médecine ambulatoire en complément des informations apportées par le Système d'Information de l'Assurance Maladie (SIAM).

Le programme vise à améliorer les connaissances et le suivi :

- des caractéristiques sociodémographiques des patients usagers de drogues illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire ;
- de leurs consommations de substances illicites et de médicaments psychotropes ;
- de leurs pathologies somatiques associées.

La première enquête a débuté le 3 novembre 2008 pour une période prévue d'un mois, avec comme objectifs :

- pour l'ensemble du réseau des CEIP, de recruter environ 200 médecins généralistes et de recueillir 600 fiches patients,
- par CEIP, de recruter environ 20 médecins généralistes avec 3 patients en moyenne par généraliste.

A l'issue de la première enquête,

- 139 médecins généralistes ont été enregistrés soit 70% de l'objectif fixé.
- 418 fiches-patient ont été saisies, soit environ 70% de l'objectif fixé. Aucune fiche-patient n'a été supprimée.
- 726 fiches-produit ont été saisies.

A/ Connaissance du patient :

1. Caractéristiques :

Les fiches-patients (n=418) concernent :

- un patient connu dont la dernière visite remonte à moins de 6 mois dans 88% des cas ;
- un patient connu dont la dernière visite remonte à plus de 6 mois dans 6% des cas ;
- un patient nouveau dans 6% des cas.

La moyenne d'âge des sujets inclus est de 35,3 ans :

- 13% d'entre eux ont moins de 26 ans ;
- 38% ont entre 26 et 35 ans ;
- 38% ont entre 35 et 45 ans ;
- 11 % ont 45 ans ou plus.

Les sujets sont des patients ayant fait l'objet d'une prise en charge antérieure pour des problèmes liés aux substances psychoactives dans 89% des cas (n=361).

Sur 418 sujets inclus, 83 sont des femmes (20%) ; 12% d'entre elles étaient enceintes au moment de l'enquête ou ont accouché au cours des 12 derniers mois.

S'agissant des caractéristiques socio-économiques des sujets :

- a) 37% des sujets ont des enfants à charge contre 63% sans enfants ;
- b) 39% vivent seuls, 39% sont en couple et 20% vivent en famille ;
- c) 84% possèdent un logement stable tandis que 15% vivent dans un logement provisoire ;
- d) 15 % d'entre eux ont arrêté leurs études en niveau primaire, 75% en niveau secondaire et 8% en niveau supérieur ;
- e) au cours des 6 derniers mois, 47% avaient une activité rémunérée continue, 17% avaient une activité rémunérée ponctuelle et 19% étaient au chômage ;
- f) 56% vivent de leurs revenus d'emploi, 10% des allocations de l'Assedic et 25% vivent d'autres prestations sociales.

Seize pour cent des sujets (n=65) sont dépendants de l'alcool et 91% du tabac.

Parmi les 418 sujets, 53% ont déjà utilisé la voie intraveineuse comme mode d'administration d'un produit ou d'un médicament tandis que 44% d'entre eux n'y ont jamais eu recours.

2. Usagers de drogues au moment de la consultation:

Au moment de la consultation, 35 sujets (8%) étaient des usagers de drogue par voie intraveineuse et 56 sujets (13%) étaient des usagers de drogues par voie nasale.

3. Etat de santé :

Parmi les 418 sujets :

- 30% des patients présentent un état bucco-dentaire négligé.
- 57% des patients ont eu une vaccination complète pour le virus de l'hépatite B.
- 25% présentent une sérologie positive au virus de l'hépatite C et 20% présentent un statut sérologique inconnu.
- 3% des patients sont séropositifs au VIH et 18% présentent un statut sérologique inconnu.

a) concernant les comorbidités psychiatriques :

- 45% des sujets ne présentent pas de comorbidités ;
- 31% présentent des troubles anxieux et dépressifs ;
- 13% présentent des troubles de la personnalité et assimilés.
- 5% présentent des troubles psychotiques et délirants ;
- 2% présentent des troubles du comportement alimentaire.

b) concernant les troubles somatiques, ont été signalés :

- 9 cas d'hépatite C ;
- 4 cas d'œdèmes des mains et des avant-bras ;
- 4 cas d'épilepsie ;
- 2 cas d'ulcérations des jambes ;
- 2 cas de diabète ;
- 1 cas d'abcès des membres supérieurs.

B/ Connaissance de la consommation des produits par les patients :

La consommation moyenne par sujet est de 1,7 produit.

La quasi-totalité des sujets (98%) sont consommateurs d'au moins un médicament psychotrope.

1. Renseignements obtenus concernant le 1er produit consommé :

Le premier produit est, en moyenne, consommé à l'âge de 17,2 ans.

Ce produit est :

- une substance psychoactive illicite dans 83% des cas (cannabis dans 64% des cas, héroïne dans 16% des cas et cocaïne dans 1% des cas) ;
- un médicament dans 15% des cas (benzodiazépines dans 9% des cas, antidépresseurs dans 1% des cas et buprénorphine haut dosage dans 1% des cas) ;
- un solvant dans 2% des cas.

2. Renseignements obtenus concernant le premier produit ayant entraîné une dépendance :

Parmi les sujets, la première dépendance est survenue en moyenne à l'âge de 21,2 ans.

Le premier produit ayant entraîné une dépendance est :

- une substance psychoactive dans 87% des cas (héroïne dans 75% des cas, cannabis dans 8% des cas, cocaïne dans 3% des cas) ;
- un médicament dans 13% des cas (benzodiazépines dans 7% des cas, buprénorphine haut dosage dans 2% des cas).

3. Concernant les consommateurs de psychotropes non opiacés:

- 23% sont des consommateurs de benzodiazépines (n=96) ;
- 11% sont des consommateurs d'antidépresseurs (n=46) ;

- 5% sont des consommateurs de neuroleptiques (n=22);
- 2% sont des consommateurs d'autres tranquillisants (n=8).

Les benzodiazépines et substances apparentées les plus consommées sont par ordre décroissant: le diazépam, le bromazépam, le zolpidem, le clorazépate dipotassique, l'oxazépam, l'alprazolam, le flunitrazépam, le clonazépam, le prazépam et le tétrazépam.

4. Concernant les consommateurs de psychotropes opiacés:

- 62% sont des consommateurs de buprénorphine (n=259);
- 28% sont des consommateurs de méthadone (n=116);
- 3% sont des consommateurs d'autres médicaments opiacés (n=11);
- 1% sont des consommateurs de médicaments codéinés (n=4).

5. Détournement d'usage des médicaments :

Dix pour cent des sujets obtiennent des médicaments illégalement et 10 % des sujets consomment des doses de médicaments supérieures à celles recommandées dans l'autorisation de mise sur le marché du produit.

6. Concernant les médicaments de substitution :

La quasi-totalité des sujets (90%) sont traités dans le cadre d'un protocole de substitution :

- sous buprénorphine haut dosage (Subutex®, Buprénorphine Arrow® et Buprénorphine Merck®) dans 68% des cas (n=257);
- sous méthadone dans 30% des cas (n=114);
- sous d'autres médicaments (Dicodin® et Skénan®) dans 2 % des cas (n=6).

a) Parmi les sujets traités sous méthadone (114 patients):

- 21% sont traités sous méthadone gélule (n=24);
- 79% sont traités sous méthadone sirop (n=90).

La consommation moyenne de méthadone est de 54,7 mg/jour. L'administration de la substance se fait dans tous les cas par voie orale (jamais par inhalation, ni par voie nasale ni intra veineuse).

Les sujets sont traités sous méthadone :

- depuis 1 à 2 ans dans 18% des cas ;
- depuis 3 à 5 ans dans 23% des cas ;
- depuis 6 à 10 ans dans 18% des cas ;
- depuis plus de 10 ans dans 3% des cas.

La méthadone est obtenue :

- sur prescription médicale dans 98% des cas ;
- par « deal » dans 2% des cas.

b) Parmi les patients traités sous buprénorphine haut dosage (257 patients):

- 73% sont traités par le princeps (n=187);
- 27% sont traités par les génériques (n=70).

La BHD est administrée :

- par voie orale dans 97% des cas ;
- par voie nasale dans 10% des cas ;
- par voie intra veineuse dans 9 % des cas ;
- par inhalation dans 2% des cas.

Les sujets sont traités sous BHD :

- depuis 3 à 5 ans dans 18% des cas ;
- depuis 6 à 10 ans dans 35% des cas ;
- depuis plus de 10 ans dans 16% des cas.

Trois pour cent des patients consomment de la BHD à des doses supérieures à celles recommandées dans l'autorisation de mise sur le marché.

Parmi les 257 patients, la BHD est obtenue :

- sur prescription médicale et régulière dans 94% des cas ;

- sur prescription ponctuelle dans 4% des cas ;
- par deal dans 6% des cas.

Dans 22% des cas, la BHD est consommée avec de l'alcool.
57% des patients présentent des signes de souffrances à l'arrêt.

7. Concernant les consommateurs de drogues illicites (n=117):

- 14% consomment du cannabis (n=57);
- 9% consomment de l'héroïne (n=39), parfois en association avec la cocaïne (speed ball = mélange héroïne et cocaïne ;
- 5% consomment de la cocaïne, parfois en association avec du crack (n=21).

Commentaires de la CNSP

Cette première enquête a démontré la très bonne adhésion des médecins généralistes au programme et la capacité du programme à recueillir des informations valides en médecine ambulatoire. Il est maintenant nécessaire que les CEIP puissent à l'avenir inclure de nouveaux médecins généralistes afin d'obtenir une meilleure représentativité des médecins participant à l'enquête, en particulier en terme de lieux et de modes d'exercice. On peut souligner que la maturité de ces programmes épidémiologiques intervient à partir de la troisième année. L'expérience de tels programmes fondés sur des enquêtes répétées (OPPIDUM⁹, OSIAP¹⁰) montre qu'ils nécessitent un pilotage national assuré par l'Afssaps pour répondre à leurs objectifs.

⁹ OPPIDUM : Observation des Produits Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

¹⁰ OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible

5. QUESTIONS DIVERSES

- **Point d'information sur les précurseurs du GHB**

Face à l'augmentation des cas d'intoxication graves signalés avec la GBL (gamma butyrolactone) dont les cas survenus récemment dans des boîtes de nuit de l'Hérault, l'Afssaps a saisi la Direction générale de la Santé (DGS) en vue de la mise en œuvre, en concertation avec la Direction générale de la Concurrence et de la répression des Fraudes (DGCCRF), de la proposition d'interdire la vente au public, en tant que matière première, des précurseurs du GHB (GBL, VBL et 1-4 butanediol). La GBL est très largement utilisée au niveau industriel ce qui rend problématique son classement comme stupéfiant ou comme précurseur chimique.

La Mission nationale de contrôle des précurseurs chimiques (MNCPC) signale qu'une dizaine de soupçons de commandes à des fins d'usage détourné lui ont été déclarés par les industriels depuis 2006.

Il s'agit le plus souvent de particuliers ou de "sociétés" qui viennent acheter le produit directement chez l'industriel, en réglant en espèces.