

CT022019023

21/03/2019

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 — CT022019023

Séance du 21 mars 2019

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent/excuse
Amélie DAVELUY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ghada MIREMONT-SALAME	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Basile CHRÉTIEN	Invité CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Régis BORDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Louise CARTON	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne-Sylvie CAOUS	Invité CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Cécile CHEVALLIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Élisabeth FRAUGER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène PEYRIÈRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie ROY	Invité CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Juliana TOURNEBIZE	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Audrey FRESSE	Invité CEIP-A, interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline VICTORRI-VIGNEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie GERARDIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marylène GUERLAIS	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne BATISSE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leïla CHAOUACHI	Invité CEIP-A	<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 — CT022019023

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)		
		Présent	Absent/excuse
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bernard FAUCONNEAU	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphanie PAIN	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Émilie BOUQUET	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Maryse LAPEYRE-MESTRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne ROUSSIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Camille PONTE	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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)			
Aldine FABREGUETTES	Chef d'Équipe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luciano AMATO	Évaluateur	<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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Équipe SYNAPS (Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie et Médicament de l'addiction à l'alcool)

Catherine DEGUINES	Chef d'Équipe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Camille DE KERVASDOUE	Évaluateur	<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 d'Équipe	<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-A du 21 mars 2019.

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-A 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 (avant 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
DivAS	Divers Autres Signaux
DTA	Décès Toxiques par Antalgiques. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP-A 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-A 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
OCLAESP	Office Central de Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé Publique
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-A 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-A 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-A 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.
RREVA	Réseau REgional de Vigilance et d'Appui

Points	Sujets abordés	Action :
1.	Introduction	Pour information
2.	Dossiers Produits — Substances (National)	
2.1	Prégabaline	Pour avis
2.2	Clonazépam	Pour avis
2.3	Ethylphénidate (EPH)	Pour avis
3.	Dossiers Thématiques	
3.1	ASOS 2018	Pour information
3.2	DRAMÉS 2017	Pour information
3.3	DTA 2017	Pour information

Déroulement de la séance

1.	Introduction
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

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.1.	Présentation des données mises à jour de l'enquête d'addictovigilance concernant la prégabaline
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-A en charge du dossier	CEIP-A de Toulouse
<p>1. Introduction</p> <p>Les premières données présentées lors d'un rapport en 2013 ne recensaient pas énormément de situations rapportées, mais de nombreux cas hors de France suggéraient une utilisation du produit pour ses effets euphorisants.</p> <p>L'enquête de 2015 a mis en évidence deux types de signaux : un détournement des prescriptions avec des falsifications d'ordonnance et l'apparition de patients sous médicament de substitution aux opioïdes ou avec des antécédents d'abus, qui s'orientaient vers une consommation à finalité non thérapeutique alors que le médicament leur avait initialement été prescrit.</p> <p>Ce constat a conduit l'ANSM à publier en 2016 un point d'information rappelant aux prescripteurs les précautions à prendre chez les patients présentant des antécédents d'abus ou de toxicomanie.</p> <p>Une mise à jour des données d'addictovigilance sur la période 2014-2018 a été réalisée par le CEIP-A de Toulouse.</p> <p>2. Résultats</p> <p>a. Cas rapportés au réseau d'addictovigilance, à la BNPV et aux laboratoires</p> <p>Sur la période 2014-2018 inclus, 181 cas ont été rapportés. L'évolution montre une nette augmentation en 2018 avec 106 cas par rapport à 2017 : 26 cas en 2017, 18 en 2016, 18 en 2015 et 13 en 2014.</p> <p>Les 181 cas analysés mettent en évidence un phénomène d'acquisition illégale en nette hausse, ainsi que des notions de trafic qui n'étaient pas mentionnées précédemment. La plupart des notifications pour lesquelles l'usage problématique a pu être caractérisé (124/181) sont survenues en 2018. La répartition de ces 124 notifications en fonction des effets recherchés ou du contexte d'abus permet de distinguer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les sujets polyconsommateurs de produits, affichant un comportement abusif ou des complications liées à cet usage : il s'agit principalement d'hommes jeunes, consommant également des MSO, des opioïdes analgésiques ou du clonazépam. La prégabaline est majoritairement obtenue de façon illégale. Plusieurs sujets ont par ailleurs été détectés dans un contexte de garde à vue ou de détention, ce qui constitue un phénomène nouveau, tout comme le nombre non négligeable de jeunes migrants ; - les sujets utilisant la prégabaline pour ses effets stimulants, euphorisants ou de défonce : ces sujets sont jeunes et présentent une plus grande proportion d'usage thérapeutique initial ; - les sujets présentant une dépendance à la prégabaline issue d'un usage thérapeutique à visée antalgique ou anxiolytique ou utilisant la prégabaline pour limiter le syndrome de sevrage aux opioïdes. <p>Lorsque l'information est connue, la prégabaline est obtenue illégalement dans plus de la moitié des cas. 17 NotS impliquent des usagers mineurs, polyconsommateurs (de clonazépam dans 5 cas). 10 sujets ont été repérés en détention en ou garde à vue. Des doses massives sont parfois atteintes dans les contextes d'abus (jusqu'à 900 mg par jour).</p>	

Les obtentions de « prégabaline de rue » sont observées dans toutes les régions. Dans le Sud de la France, la demande provient en partie de jeunes migrants.

Les notifications dans OPPIDUM¹ restent peu nombreuses. Elles ne mettent pas en évidence d'usage détourné de la voie d'administration de la prégabaline, mais des doses allant au-delà de la posologie et des obtentions illégales.

Dans les données OPEMA² 2014-2015, les cinq patients identifiés s'étaient vu prescrire le Lyrica par le médecin et se trouvaient sous MSO. Deux présentaient un usage abusif.

Deux cas DRAMES³ impliquant de la méthadone et de la prégabaline ont été recensés en 2014 et 2016.

Le taux de prégabaline dans l'enquête OSIAP⁴ augmente fortement depuis 2017. Depuis la fin de l'année 2018 notamment, des ordonnances falsifiées sont déclarées chaque semaine. Sur beaucoup d'entre elles, la prégabaline est associée au tropicamide, au tramadol, au baclofène, à la codéine et au clonazépam.

Les données de l'OCLAESP⁵ et des douanes rapportent une augmentation des saisies depuis 2016.

b. Autres données, données de la littérature

De nombreuses études chez l'Animal mettent en évidence un intérêt de la prégabaline pour diminuer les syndromes de sevrage aux opioïdes. Une étude russe montre ainsi que la prégabaline atténue l'appétence des souris pour la morphine. En revanche, lorsque la dose initiale de morphine administrée est faible, la prégabaline augmente l'appétence des souris pour les opioïdes. D'autres études montrent que les souris s'auto-administrent la prégabaline pour ses effets euphorisants et affichent une préférence pour la prégabaline, ces effets étant indépendants du système opioïde.

D'autres études chez l'Animal étudient les interactions entre les gabapentinoïdes et les opioïdes, à des échelles de doses très variables. Elles montrent que les souris devenues dépendantes à la morphine, si elles se voient administrer de la prégabaline puis une petite dose de morphine, se comportent comme si elles étaient naïves vis-à-vis de la substance. La prégabaline seule induirait d'ailleurs une dépression respiratoire.

Les études en population générale, réalisées respectivement en France, en Suède et au Danemark montrent que 8 à 12 % des initiateurs de prégabaline dépassent la posologie maximale. Les facteurs associés sont le jeune âge, le sexe masculin et la consommation d'opioïdes. Dans une étude française, il apparaît qu'environ 10 % des mésuseurs ne présentant pas d'antécédents d'abus développent une addiction primaire après le premier épisode de mésusage (dépassement de la dose maximale recommandée). De nombreuses études britanniques et australiennes montrent une corrélation entre le niveau d'usage et les complications engendrées (publiées dans les derniers mois).

Parmi les patients dépendants aux opioïdes, les justifications de l'utilisation de la prégabaline mettent en avant le souhait de compenser les signes de sevrage aux opioïdes, le respect des critères d'observance en évitant les benzodiazépines et la recherche de l'effet de défoncé.

L'étude dans l'EGB⁶ visant à déterminer le taux de mésusage a permis en partie d'estimer la possibilité de prescription de la prégabaline en substitution des benzodiazépines. Il apparaît que, lors de l'initiation, les pathologies principalement repérées chez les patients prégabaline sont le diabète, le cancer, les pathologies du rachis ou articulaires, la dépression, l'abus de substance, l'épilepsie, les troubles anxieux, les douleurs neuropathiques ou la sclérose en plaques. Le premier prescripteur est généralement un médecin généraliste. Suivent les rhumatologues, orthopédistes et médecins de la médecine physique et de

¹ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

² Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire

³ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

⁴ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

⁵ Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique

⁶ Échantillon Généraliste de Bénéficiaires

réadaptation. Les patients se trouvaient dans 10 % des cas sous opioïdes « forts », dans 66 % des cas sous tramadol, et dans 44 % sous benzodiazépines. Ces proportions atteignent respectivement 21 %, 75 % et 59 % un an après l'initiation.

Une étude suédoise publiée en 2017 sur les facteurs de risque de mortalité montre, chez les patients sous traitement de substitution aux opioïdes, une diminution de la mortalité totale d'environ 50 % et de la mortalité par overdose d'environ 70 % dans les périodes sous MSO. À l'inverse, la prégabaline est associée à un risque significativement augmenté de décès par overdose chez ces sujets (risque relatif de 2.8), alors que les benzodiazépines ne le sont pas.

3. Contrôle national

Depuis le 1^{er} janvier 2014, plusieurs pays ont pris des mesures de contrôle relatives à la prégabaline, à savoir l'Arabie Saoudite, l'Argentine, l'Arménie, les Emirats-Arabs-Unis, la Jordanie, la Norvège, la Russie, la Suède, la Turquie.

La Grande-Bretagne a classé la prégabaline et la gabapentine au même niveau que les benzodiazépines en avril 2019.

4. Conclusion et propositions du rapporteur

Le rapporteur rappelle que le potentiel d'abus du produit est bien identifié. Tous les indicateurs de mésusage augmentent, particulièrement depuis le second semestre 2018.

Le risque d'abus et de mésusage est au moins équivalent à celui des benzodiazépines. De nombreux arguments démontrent son potentiel d'abus, y compris du fait de la tolérance qui se développe très rapidement.

En cas d'association avec des opioïdes, le risque de décès par dépression respiratoire est augmenté (données expérimentales et populationnelles). Son effet de levée de la tolérance aux effets dépressifs respiratoires des opioïdes est démontré expérimentalement et pourrait expliquer l'implication croissante de la prégabaline dans les décès par surdosage. Le phénomène d'abus et de mésusage de la prégabaline semble apparaître en prison en France. Enfin, l'épidémie de mésusage revêt une dimension mondiale.

Alors que la prégabaline apparaît de façon croissante dans tous les pays occidentaux pour les cas de décès par overdose, tel n'est pas le cas en France, ce qui amène le rapporteur à demander si la prégabaline est recherchée lors des analyses.

Les propositions du rapporteur sont les suivantes :

- limiter la durée maximale de prescription de la prégabaline à 28 jours ;
- mener des actions d'information et de formation sur le potentiel d'abus auprès des professionnels de santé et rappeler les indications ;
- systématiser la recherche de prégabaline dans les analyses de décès d'origine « toxique » pour confirmer que la situation britannique, scandinave et nord-américaine n'existe pas en France.

Discussion du Comité technique

Le président du Comité technique s'interroge sur le faible nombre d'études précliniques concernant le potentiel d'abus en auto-administration, qui constitue pourtant un point essentiel pour évaluer la dangerosité d'un médicament avant sa commercialisation.

Les cas sont observés sur l'intégralité du territoire, même s'ils sont plus nombreux dans le sud de la France. Quelques cas par voie inhalée ont été observés, la voie injectable reste très exceptionnelle.

Un membre de l'ANSM souhaite savoir si la part du mésusage de la prégabaline par rapport aux chiffres de vente peut être évaluée.

L'événement marquant réside, à son sens, dans l'explosion du nombre de cas depuis la fin de l'année 2018, notamment s'agissant des chiffres de l'enquête OSIAP. Les données du « Doctor Shopping » postérieures à 2016 ne sont en revanche pas disponibles.

Le rapporteur souhaite comparer les données de remboursement avec les données de ventes. Une communication auprès des prescripteurs serait importante, le produit étant perçu comme aisément accessible par une prescription.

Il est demandé si la limitation de prescription à 28 jours ne s'avérerait pas problématique pour des patients douloureux. Une limitation à certains prescripteurs, excluant par exemple les médecins généralistes,

pourrait constituer une solution alternative.

La proportion d'initiations de traitement réalisées par des médecins généralistes n'est pas particulièrement élevée pour la prégabaline. L'étude sur l'EGB faisait par ailleurs apparaître un taux de mésusage plus faible lorsque le primoprescripteur était un généraliste. Il convient par ailleurs de distinguer le problème de l'abus et celui de la dangerosité propre au produit, qui n'a, *a priori*, pas vocation à être prescrit sur une longue durée, à l'exception des patients présentant une douleur neuropathique.

Au vu du grand nombre d'ordonnances falsifiées, la possibilité d'imposer une prescription sur ordonnance sécurisée est proposée.

Le président du Comité technique souhaite obtenir des précisions sur les cas impliquant des mineurs. Il demande également si le nombre de sujets identifiés en prison ou en garde à vue constitue une spécificité de la prégabaline.

Les cas impliquant des mineurs correspondent à de jeunes migrants, la consommation de prégabaline étant associée à celle de clonazépam. Les utilisations révélées en prison ou lors de la garde à vue constituent quant à elles un phénomène nouveau, qui fait écho à l'expérience britannique.

Il est rappelé que de nombreuses études mettent en avant les mécanismes pouvant expliquer les décès, pour un produit dont l'image est pourtant moins négative que celle des benzodiazépines. Indépendamment des mesures qui seront mises en œuvre, il importera de diffuser une information précise, claire, et pharmacologique sur le risque associé à la prégabaline.

Le président du Comité technique ajoute que, les médecins n'ayant visiblement pas conscience de cette problématique, les conditions de prescription devraient être resserrées, par exemple en restreignant la prescription au même niveau que pour les benzodiazépines les plus encadrées.

Depuis 2016, le risque de dépression respiratoire majoré avec les opioïdes a émergé. La prudence ne s'impose donc pas uniquement pour les patients présentant des antécédents d'abus, les patients douloureux susceptibles de se voir prescrire un opioïde fort en même temps que la prégabaline étant potentiellement très nombreux.

Deux populations distinctes sont identifiées : une population avec comportements d'abus et à la recherche de défonce, souvent déjà dépendante aux opioïdes, qui constitue probablement une population moins nombreuse, mais davantage à risque, et une population de douloureux chroniques, s'étant souvent vu prescrire la prégabaline, puis des opioïdes, sans avoir arrêté le traitement de première intention. Ces deux populations ne doivent probablement pas se voir adresser les mêmes messages.

Il est donc évoqué la possibilité, dans un premier temps, de cibler plus fortement les comportements d'abus et de trafic, en s'adressant aux médecins dans les CSAPA et les services d'addictologie, qui ne sont pas supposés prescrire des quantités importantes de prégabaline. Cette dernière n'est pas non plus l'outil de référence pour prendre en charge les troubles anxieux. Elle présente, en outre, un effet sédatif souvent mal supporté par les patients douloureux, qui l'arrêtent d'eux-mêmes. À l'inverse, les patients souffrant d'une addiction recherchent cet effet. Dans un souci d'efficacité, peut-être conviendrait-il donc de cibler en premier lieu la population la plus à risque.

Il est important d'informer les médecins généralistes, qui côtoient justement ces différentes populations.

La prégabaline fait l'objet d'une procédure européenne centralisée. Il paraît donc préférable de communiquer à l'échelle française.

Le président du Comité technique estime par ailleurs que le degré d'urgence impose de communiquer rapidement de manière globale.

Il n'est pas exclu que des prescriptions hors AMM pour aider au sevrage soient réalisées dans les CSAPA. Une action pourrait donc être menée auprès de ces structures.

De nombreux arguments suggèrent que la prégabaline atténue effectivement les symptômes du sevrage.

S'agissant des conditions de prescription et de délivrance à recommander, le rapporteur suggère d'appliquer le même régime que pour le clonazépam, le potentiel de décès étant au moins aussi élevé que pour les benzodiazépines.

La prescription sur ordonnance sécurisée constituerait un message fort, d'autant que le nombre d'ordonnances falsifiées explose.

La prescription de Rivotril (clonazépam) est extrêmement encadrée, ce qui n'empêche pas sa consommation dans la rue par des migrants.

Le président du Comité technique note tout de même que les volumes de vente de clonazépam ont largement diminué.

La modification de la réglementation relative au clonazépam a également entraîné une nette diminution du signal.

Un membre de l'ANSM indique avoir transmis à l'OMS les données actualisées sur la prégabaline en fin d'année 2018, avant le pic observé récemment. L'OMS avait conclu à la nécessité de continuer la surveillance sur la prégabaline, sans proposer de nouveau classement.

A l'échelle européenne, le problème des dépressions respiratoires observées avec la prégabaline associée aux opioïdes fera l'objet d'un focus dans le prochain PSUR⁷, en 2019.

Conclusion du Comité technique

Le comité technique reprend les recommandations du rapporteur en faveur d'une information très détaillée sur les différents sujets soulevés et d'un encadrement des prescriptions, la discussion du Comité technique penchant plus vers une prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 12 semaines. Le rapporteur rappelle que le risque de report de consommation vers la gabapentine, peu utilisée et moins mésusée, devra être pris en considération et surveillé.

Note post-réunion : ce sujet sera présenté à la Commission des stupéfiants et psychotropes du 27 juin 2019.

⁷ Periodic Safety Update Report

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.2.	Présentation des données mises à jour de l'enquête d'addictovigilance concernant le clonazépam
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-A en charge du dossier	CEIP-A de Marseille

1. Introduction

L'usage abusif ou détourné du clonazépam a été mis en évidence pour la première fois par une enquête réalisée entre 1998 et 2004. Depuis, les différentes enquêtes ont mis en évidence : une augmentation importante des prescriptions hors AMM, une prescription de clonazépam par des psychiatres en remplacement du flunitrazépam, un usage détourné par des usagers de drogues et dans le cadre de soumissions chimiques, un trafic vers les pays du Maghreb (enquête de 2011). Compte-tenu de ces données, différentes mesures concernant la prescription et la délivrance du clonazépam ont été mises en place.

Le rapport d'avril 2014 avait mis en évidence un impact positif des modifications des conditions de prescription et de délivrance sur le nombre de sujets consommant le clonazépam, notamment avec l'arrêt par certains sujets de leur consommation hors AMM.

En 2018 et début 2019, des signalements marquants de plusieurs centres d'Addictovigilance ont décrit la consommation de clonazépam chez des jeunes mineurs isolés étrangers dans un contexte de trouble du comportement, altération de l'état de conscience ayant nécessité parfois une hospitalisation. Dans ce contexte, une mise à jour des données d'addictovigilance a été effectuée.

2. Résultats

a. Données de vente

Depuis les modifications de conditions de prescription et de délivrance (CPD), les ventes de clonazépam ont chuté (-86 % du nombre total de DDD entre 2018 et 2010).

Après une très nette diminution des ventes de clonazépam entre 2010 et 2013 (-80 %), on observe depuis 2014 une diminution moins marquée (-18 % entre 2018 et 2014).

D'après les données de ventes, il ressort une part importante des ventes dans certains départements en particulier dans les Bouches du Rhône, Seine-Saint-Denis et Haute Garonne.

b. Cas rapportés au réseau d'addictovigilance, à la BNPV et aux laboratoires

i. Données du réseau d'addictovigilance

Le nombre de déclarations est en nette augmentation sur la période étudiée, allant du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2018, avec 238 notifications spontanées (NotS) et 49 Divers Autres Signaux (DivAS).

L'analyse des notifications a permis de mettre en évidence différents contextes, parmi les 238 Nots :

- 67 % des cas présentent un lien avec un abus ou un usage détourné, avec une obtention illégale dans 78 % de ces cas, une dose supérieure à 16 mg/j dans 17 % de ces cas, et certains sujets présentant des troubles du comportement « paradoxaux » ;
- 19 % des cas sont en lien avec la mise en place d'un sevrage, dont la moitié dans un contexte de pharmacodépendance dans un contexte thérapeutique, un quart des cas mentionne un syndrome de sevrage ; concernant les stratégies de sevrage, on retrouve soit une diminution progressive des doses, soit un remplacement vers un autre médicament ;
- 8 % de ces cas s'inscrivent un contexte d'Intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) ;

- 6 % sont en lien avec une pharmacodépendance dans un contexte thérapeutique sans notion de mise en place de sevrage ; le produit est alors le plus souvent utilisé hors AMM et par des sujets le consommant depuis de nombreuses années.

L'âge moyen des sujets est 30±14 ans, 24 % (n=58) d'entre eux sont des mineurs.

Le patient est d'origine étrangère (le plus souvent Maghreb) dans au-moins 19 % des cas.

48 % des notifications ont été recueillies dans un contexte de garde à vue ou d'interpellation.

Parmi les 58 mineurs (contre 5 dans l'enquête précédente 2011-2013), 48 ont été vus dans un contexte de garde à vue, 20 sont d'origine étrangère et plusieurs sont en situation de précarité. La forme consommée est la forme « comprimé », le plus souvent obtenue par deal. 41 % des sujets ont une consommation quotidienne, et 17 % consomment des doses importantes. Les effets recherchés sont d'ordre hypnotique, de désinhibition ou encore d'anesthésie affective. 11 mineurs ont été hospitalisés, dont 8 pour un coma.

La forme galénique rapportée est le plus souvent la forme « comprimé ». La dose quotidienne moyenne est 13±16 mg. L'obtention par deal reste majoritaire, mais quelques cas de nomadisme, de don ou d'obtention sur Internet ont également été observés. Parmi les consommations associées on peut noter le cannabis, le diazépam et plus récemment la prégabaline. Un tiers des sujets a présenté une complication sanitaire : principalement un syndrome de sevrage, troubles comportementaux paradoxaux et comas.

La modification des conditions de prescription et de délivrance a permis une très nette diminution de la part du clonazépam parmi les ordonnances falsifiées (dispositif **OSIAP**), malgré une légère remontée en 2017. De la même façon, l'ajout du colorant bleu en 2012 a permis une très nette diminution du nombre de soumissions chimiques.

Les données **OPPIDUM** font apparaître une très forte diminution du nombre de sujets depuis 2011 et stable depuis 2014, mais une augmentation des indicateurs de détournement (en 2017, on observe les pourcentages les plus élevés de doses supérieures à 2 fois celles de l'AMM et de prise concomitante d'alcool). Et parmi l'ensemble des benzodiazépines, le clonazépam présente les indicateurs de détournement les plus élevés. Les mineurs représentent en outre 8 % des sujets entre 2013 et 2017 (*versus* 1 seul sujet en 2012).

ii. Données du laboratoire pharmaceutique

17 cas d'abus, usage détourné, pharmacodépendance et 52 cas d'utilisation hors AMM ont été rapportés par le laboratoire (28 cas avec une prescription à type antalgique pour le traitement de douleurs de type neuropathies ou névralgies et 13 cas pour des troubles du sommeil ou pour des troubles psychologiques (anxiété, boulimie, état maniaque, schizophrénie).

iii. Données de la BNPV

Parmi les 384 cas extraits par l'ANSM concernant le Rivotril, l'indication est rapportée pour 159 cas :

- Convulsions / Epilepsie / Myoclonie : 89 cas (56 %)
- Douleurs chroniques : 36 cas (23 %)
- Affections psychiatriques : 15 cas (9 %)
- Syndrome des jambes sans repos : 6 cas
- Autres : acouphène, dystonie, encéphalopathie, maladie de Charcot, maladie de Parkinson, prophylaxie de greffe, paraplégie, parasomnie, tremblements, troubles du sommeil.

A noter également que 27 cas sont en lien avec un abus, un usage détourné ou une pharmacodépendance.

c. Autres données

Malgré la diminution de la consommation de clonazépam, il persiste toujours un non-respect des conditions de prescription et délivrance et un usage hors AMM. D'après les données EGB⁸ et IMS-EPPM⁹, la part des prescriptions par des neurologues a augmenté. Néanmoins il y a toujours des primo-prescriptions effectuées par des médecins généralistes (1/3 des initiations). Différentes données mettent en évidence une part importante de l'utilisation de clonazépam dans un contexte hors AMM (D'après IMS-EPPM, la part

⁸ Échantillon généraliste de bénéficiaires

⁹ IMS : fournisseur des données ; EPPM : Étude Permanente de la Prescription Médicale

du diagnostic l'épilepsie parmi les prescriptions de la forme buvable ne représenterait que 7 % ; au maximum 13 % avec les renouvellements d'ordonnance).

Une étude observationnelle réalisée en 2013 auprès de médecins généralistes sur l'adhérence aux recommandations de la Société Française d'Etude et de Traitement de la douleur (SFETD) sur les douleurs neuropathiques a montré la persistance de l'utilisation du clonazépam dans les douleurs neuropathiques, malgré son absence d'efficacité prouvée.

Une étude norvégienne montre un remplacement de l'abus de flunitrazépam par l'abus de clonazépam, ainsi qu'une explosion des saisies de clonazépam.

Une étude française de 2009 plaçait en outre déjà le clonazépam en première position parmi la population en garde à vue.

Les données de l'OCLAESP mettent en évidence une augmentation des affaires et des saisies en lien avec le clonazépam, notamment en Ile-de-France et à la Réunion. Elles mettent également en évidence une augmentation des affaires concernant des individus se disant avoir agi sous l'effet du Rivotril (vols, cambriolages, homicide, violences, viol, extorsion, accidents de la circulation routière...).

3. Conclusion et propositions du rapporteur

La présence d'un trafic important pose la question de la provenance du clonazépam. Au vu de ces éléments, le rapporteur propose :

- une communication large de l'ANSM sur la problématique de trafic, destinée aux laboratoires, aux grossistes répartiteurs à l'Assurance Maladie, aux ordres de médecins et de pharmaciens, aux ARS, aux professionnels de santé, etc. ;
- une meilleure compréhension de l'usage et du trafic en contactant certains acteurs, comme : l'OCLAESP, l'Assurance maladie (proposition d'inclure le clonazépam dans les médicaments concernés par l'arrêté du 1^{er} avril 2008 imposant d'inscrire le nom du pharmacien sur l'ordonnance et un suivi par l'assurance maladie de l'usage détourné), les autorités compétentes des pays du Maghreb ou d'autres pays européens ; et inclure le clonazépam à la liste des médicaments à surveiller *via* les ventes anormales des grossistes répartiteurs ;
- informer les professionnels de santé sur la persistance d'un usage hors AMM, les risques liés à l'usage, et la contre-indication en cas d'antécédent d'abus et de dépendance ;
- affiner et compléter les données d'utilisation pour mieux connaître les motifs de prescription du clonazépam et les modalités d'arrêt par le biais d'études pharmaco-épidémiologiques ;
- limiter la durée de prescription à 28 jours ;
- réévaluer le rapport bénéfice/risque du clonazépam (notamment la forme comprimé), dont la HAS a jugé le SMR modéré pour l'adulte ;
- poursuivre l'enquête d'addictovigilance et l'étendre au diazépam.

Discussion du Comité technique

La persistance de la primo-prescription par le médecin généraliste inquiète, l'épilepsie représentant une part très faible des prescriptions. La restriction de la durée de prescription ne générerait d'ailleurs pas de difficulté pour l'épilepsie, pour laquelle le traitement par clonazépam est un traitement de courte durée.

Il est demandé si le suivi de certains médicaments en vertu de l'arrêté du 1^{er} avril 2008 continue à être efficace. Pour les médicaments concernés, l'Assurance Maladie se trouve forcée de suivre les médicaments, de convoquer le patient le cas échéant, d'alerter le médecin ou le pharmacien des cas de nomadisme pharmaceutique, etc. Le rapporteur n'a pas connaissance d'un épuisement de ce système de suivi dans le temps.

L'efficacité de la mesure réglementaire sur les phénomènes d'abus et de détournement est rappelée. Il est vrai, en revanche, que le Rivotril ne figure pas sur la liste des médicaments inclus dans la phase pilote concernant les ventes anormales. Dans un premier temps, la priorité pourrait être portée sur les échanges avec l'Assurance maladie, l'OCLAESP et l'Ordre des Pharmaciens plutôt que sur la mise en place d'études pharmaco-épidémiologiques.

La problématique du trafic devrait faire l'objet d'une communication très large. Une autre communication,

plus spécifique, pourrait être effectuée auprès des professionnels de santé sur l'usage hors AMM.

Ce dernier message ne devra pas se confondre avec celui relatif à la prégabaline.

Il n'est pas certain que le développement récent du trafic de clonazépam résulte des prescriptions hors AMM.

Effectivement, l'usage hors AMM qui persiste ne correspondrait pas à des initiations, et doit plutôt concerner des patients qui se trouvaient déjà sous clonazépam avant le changement des conditions de prescription et de délivrance. Une analyse pourrait être menée sur ce point en région PACA-Corse, pour caractériser les patients incidents.

Conclusion du Comité technique

Le comité technique s'accorde sur une communication large du trafic de clonazépam, la poursuite voire l'intensification des liens entre l'ANSM et d'autres acteurs, notamment l'OCLAESP et la CNAM, la poursuite de la surveillance du clonazépam et une évaluation des patients incidents en région PACA-Corse.

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.3.	Présentation des données mises à jour de l'enquête d'addictovigilance concernant l'éthylphénidate (EPH)
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-A en charge du dossier	CEIP-A de Paris

1. Introduction

L'éthylphénidate (EPH) est un psychostimulant puissant, inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline avec une sélectivité prononcée dopaminergique. Cette substance est identifiée parmi les « *designer medicines* », substance fabriquée pour mimer les effets de médicaments connus, en modifiant de façon minime leurs structures chimiques (incluant des métabolites de certains médicaments).

Il s'agit donc d'un « nouveau produit de synthèse » (NPS), dont la structure est très proche du méthylphénidate (MPH). Il est introduit à la fin de 2010 sur le marché des drogues et vendu sur Internet comme un « remplaçant légal de la cocaïne ».

Cette substance a fait l'objet d'un premier rapport d'addictovigilance en 2014 qui a mené à son classement sur la liste des stupéfiants. Depuis 2015, d'autres analogues de MPH ont été identifiés comme NPS et certains d'entre eux présentent des propriétés dopaminergiques encore plus puissantes.

L'objectif de ce rapport est de réaliser une mise à jour des données d'Addictovigilance de l'EPH et des analogues du MPH, ainsi qu'une actualisation des données de la littérature.

L'EPH a été étudié initialement comme métabolite spécifique du MPH en présence d'alcool. Il est utilisé en usage récréatif, en contexte sexuel et dans le dopage intellectuel.

La famille des phénidates ou analogues du MPH inclut plus d'une dizaine de molécules, dont des composés halogénés. Parmi ces produits, l'EPH est le seul classé au niveau international et en France. Ils ne sont pas tous identifiables par les laboratoires d'analyse.

Les analogues du MPH présentent un mécanisme *cocaïne-like* : ils inhibent la recapture de la synapse, mais n'augmentent pas l'efflux des monoamines. L'EPH est caractérisé par sa sélectivité vis-à-vis du transporteur de la dopamine.

Par ailleurs, l'halogénéation du MPH semble augmenter l'affinité pour le transporteur de la dopamine, mais également de la sérotonine et de la noradrénaline.

S'agissant de l'activité dopaminergique, une étude chez le rat a montré que le composé dextrogyre de l'EPH engendrait une activité locomotrice supérieure à celle du MPH dextrogyre. L'effet libérateur de dopamine dans le noyau accumbens a été étudié pour trois composés : il est plus faible pour l'EPH et supérieur pour le composé 3,4-Dichlorométhylphénidate (3,4CTMP) par rapport au MPH. Cet effet libérateur de dopamine est évocateur d'un potentiel d'abus et de dépendance.

Par rapport à l'étude du métabolisme du MPH, celui-ci passe par la carboxylesterase 1 au niveau hépatique. Sans alcool, l'effet de premier passage hépatique forme l'acide ritalinique avec une biodisponibilité limitée du MPH par voie orale (30%).

En présence d'alcool, le métabolisme du MPH est modifié avec la formation du métabolite actif, l'EPH, et l'augmentation de la concentration maximale et de l'aire sous courbe du MPH. La coadministration du MPH et d'alcool pourrait mener à un mésusage à la recherche d'un effet psychoactif supérieur. Pour prévenir ce co-abus, une forme pure de MPH dextrogyre a été commercialisée dans certains pays, sans succès. Il semble ainsi que le mécanisme sous-tendant l'augmentation de la concentration de MPH dextrogyre en

présence d'éthanol ne soit pas lié à l'énantiosélectivité du métabolisme, mais à une inhibition générale de l'enzyme par l'éthanol. Cela pose la question des interactions médicamenteuses possible par l'inhibition de la carboxylesterase 1 par certain médicament.

Une revue de la littérature a rapporté, en 2017, 36 cas d'usage d'EPH en Europe, dont 26 décès. Les données les plus inquiétantes renvoyaient à l'envie persistante de reitérer la prise de produit et des effets psychiatriques prolongés. Un nombre important de décès est constaté chez les abuseurs d'opioïdes et les utilisateurs de la voie intraveineuse, les infections graves liées à l'injection ayant été identifiées comme un risque majeur.

2. Résultats rapportés au réseau d'addictovigilance, à la BNPV

34 cas dont 3 décès et un cas OPPIDUM sont recensés sur la période mai 2014 à décembre 2018.

Les sujets sont majoritairement des hommes, l'âge moyen est de 31 ans.

Ils sont polyconsommateurs (pour 64% d'entre eux), notamment de NPS ou d'opioïdes. Dans 10 % des cas, les usagers avaient déclaré avoir déjà pris de la Ritaline.

Les principaux effets recherchés étaient une stimulation, une substitution de la cocaïne et une stimulation sexuelle.

Le mode d'obtention, précisé dans 8 cas, est Internet.

Les cas EPH représentent 85 % des cas, les autres analogues du MPH étant retrouvés dans 12 % des cas.

Des complications psychiatriques et addictologiques sont rapportées dans 51 % des cas, des troubles cardiovasculaires dans 20 % des cas, des troubles neurologiques dans 19 % des cas, et des infections liées à la voie intraveineuse dans 10 % des cas.

L'enquête DRAMES rapporte trois décès en 2014, 2015 et 2017, à des concentrations proches de celles retrouvées dans la littérature.

Les « *designer medicines* » forment une classe de NPS grandissante. Ils pourraient ainsi à l'avenir, représenter une facilité d'accès pour des personnes malades ou des personnes non malades à la recherche de performances sportives ou cognitives.

3. Contrôle national et international

En France, l'EPH et ses sels sont inscrits sur la liste des stupéfiants depuis l'arrêté du 17 mars 2015. Les autres analogues du MPH ne sont pas classés à ce jour.

En Grande-Bretagne, depuis le *Psychoactive Substances Act 2016*, tous les analogues du MPH sont classés.

L'EPH est par ailleurs contrôlé en Allemagne, en Autriche, au Danemark, en Hongrie, au Portugal, en Suède et en Turquie.

Il est également classé en Australie et aux États-Unis.

Au niveau international, l'EPH est inscrit sur le tableau II de la Convention sur les substances psychotropes de 1971.

4. Conclusion et propositions du rapporteur

Au vu du développement de l'usage des analogues du MPH en France depuis 2014 et des cas de décès rapportés, notamment avec l'EPH seul, il est proposé un classement sur la liste des stupéfiants de tous les analogues du MPH.

Discussion du Comité technique

Au regard du risque lié à la consommation concomitante d'alcool et de MPH, il semble curieux que ces cas ne soient pas davantage signalés dans les cas d'abus et de dépendance. Ce phénomène pourrait ainsi être sous-estimé.

Aucune déclaration particulière n'est ressortie des données OPPIDUM. Elle estime en outre que ce risque est connu des médecins prescrivant du MPH.

En région PACA/Corse, les médecins ont bien conscience de la potentialisation de l'effet du MPH par l'alcool, mais pas nécessairement de la génération d'un métabolite.

Une mise à jour du rapport MPH est nécessaire. La prescription de MPH augmente chez l'adulte. Si un classement du produit était décidé, les usagers s'orienteraient probablement vers d'autres phénidates, d'où la proposition consistant à les réglementer en amont.

Un membre de l'ANSM précise que la Direction Neuro étudie actuellement, à la demande de médecins, la possibilité d'une extension de l'indication de MPH vers l'adulte, en lien avec les laboratoires.

La dynamique observée en région PACA correspond à des expositions à des quantités importantes, dans des proportions s'éloignant de celles recommandées. Plusieurs CSAPA et CAARUD ont fait part de décès et s'inquiètent de cette situation.

Il est demandé si ces prescriptions s'inscrivent dans des diagnostics d'hyperactivité de l'adulte ou de substitution à la cocaïne.

Cette donnée n'est pas connue, la remarque étant basée sur les données de l'Assurance maladie. L'indicateur de *Docteur Shopping* est en cours d'évaluation et les premiers résultats paraissent relativement inquiétants, dans la mesure où ils suggèrent l'existence d'un réel mésusage.

Conclusion du Comité technique

Le comité technique se prononce en faveur du classement de tous les analogues du MPH sur la liste des stupéfiants. La liste exhaustive des molécules à classer sera revue avec le rapporteur de l'enquête.

Il est également favorable à la mise à jour du rapport d'addictovigilance concernant le méthylphénidate.

Note post-réunion : une note va être adressée à la DGS afin de proposer l'inscription des 6 analogues du méthylphénidate suivants et leurs sels sur la liste des stupéfiants : 3,4-dichlorométhylphénidate (3,4-CTMP), 4-fluoroéthylphénidate, 4-fluorométhylphénidate, 4-méthylméthylphénidate, isopropylphénidate et propylphénidate (PPH).

3.	Dossiers thématiques
3.1.	Présentation des données de l'enquête nationale ASOS 2018
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-A en charge du dossier	CEIP-A de Bordeaux

L'enquête ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) est une étude transversale, réalisée pendant une semaine auprès d'un échantillon national tiré au sort de 1500 pharmacies d'officine (métropole et départements d'Outre-Mer) sur la prescription d'antalgiques stupéfiants. Les objectifs sont de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités de leur prescription, d'évaluer le respect des règles de prescription et de suivre l'évolution dans le temps de ces données.

Le rapporteur annonce un taux de participation de 13,3 % en 2017, avec de fortes disparités entre les régions. Il rappelle d'ailleurs que l'enquête ASOS ne doit pas faire l'objet de relances auprès des pharmacies. Cinq-cent-soixante-et-onze (571) malades ont été inclus. L'âge moyen est de 68 ans, 39 % des patients étant âgés de plus de 75 ans. Les femmes représentent 63 % de la population.

Les ordonnances sont relativement bien renseignées, mais sans amélioration notable. Les prescripteurs sont principalement des médecins libéraux, notamment des médecins généralistes. Parmi les spécialistes, les cancérologues figurent en première position.

Dans 19 % des cas, il s'agissait d'un nouveau traitement ; 36 % des sujets étaient traités depuis plus d'un an.

Les antalgiques sont prescrits dans des douleurs chroniques dans 57,5 % des cas, dans des douleurs aiguës dans 21,6 % des cas, et pour des soins locaux pour 6,7 % des cas.

Les trois antalgiques les plus prescrits sont le fentanyl, qui a fortement progressé entre 2017 et 2018 pour occuper la première place, la morphine, dont la prescription a légèrement diminué, et l'oxycodone, qui reste stable. Les spécialités les plus représentées sont le Durogesic, l'Oxynorm, l'Actiskénan, le Skénan et l'Oxycontin.

Les trois antalgiques les plus prescrits sont le fentanyl, qui a fortement progressé entre 2017 et 2018 pour occuper la première place, la morphine, dont la prescription a légèrement diminué, et l'oxycodone, qui reste stable. Les spécialités les plus représentées sont Durogesic®, Oxynorm®/Oxynormoro®, Actiskénan®, Skénan® et Oxycontin®.

La rhumatologie reste la première indication, suivie de la cancérologie et de la neurologie.

La morphine est principalement prescrite en rhumatologie, suivie par le fentanyl et l'oxycodone.

Le fentanyl est majoritairement prescrit en cancérologie, suivi par l'oxycodone et la morphine.

Dans les indications « autres », l'oxycodone est le premier produit prescrit. Les indications concernées recouvrent les douleurs post-opératoires, traumatiques, dermatologiques ou des pathologies diverses.

Le fentanyl transmuqueux semble être très utilisé dans les soins locaux.

S'agissant des traitements de substitution, six malades étaient recensés en 2018, dont quatre ont eu une prescription de sulfate de morphine, un, d'oxycodone et une, de fentanyl LP/oxycodone en association.

Le fentanyl transdermique est surtout utilisé en cancérologie et en rhumatologie ; le fentanyl transmuqueux fait l'objet d'un usage hors AMM dans 10 cas sur 20. Les fréquences de prise sont supérieures aux recommandations dans cinq cas et deux malades sont traités depuis plus de six ans.

Le nombre de malades traités par oxycodone se stabilise par rapport aux années précédentes. Les indications principales sont les douleurs rhumatologiques, les douleurs cancérologiques et les douleurs " autres " .

D'autres antalgiques sont associés dans 68,5 % des cas. La présence sur d'autres ordonnances d'opiacés de palier 2, notamment, pose question. La prégabaline est présente dans 9,3 % des cas.

L'enquête suivante se tiendra en mai/juin 2019.

Discussion

L'émergence du fentanyl transmuqueux, notamment prescrit dans des indications hors-AMM, constitue un phénomène inquiétant, et persistant dans l'enquête ASOS. Il serait nécessaire de communiquer à nouveau sur ce problème (note post-réunion : une première communication a été faite par l'ANSM le 25/09/2013).

Le rapporteur craint d'ailleurs que cette problématique d'utilisation pour les soins douloureux, observée depuis plusieurs années malgré la faiblesse de l'échantillon, soit sous-estimée.

L'enquête d'addictovigilance sur le fentanyl faisait ressortir l'utilisation de fentanyl transmuqueux dans les soins post-opératoires, ou encore dans des soins comme les escarres. La seule recommandation en vigueur, à sa connaissance, a été formulée par la Société Française d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (SFETD) en 2016 et déconseillait leur utilisation dans les douleurs chroniques non cancéreuses.

Le Collège de la Médecine générale a tenu en 2018 un congrès incluant une session sur les antalgiques. Dans ce cadre, des communications régionales seront effectuées dans différentes villes au second semestre 2019.

Conclusion du Comité technique

Le fentanyl reprend la tête des prescriptions devant la morphine qui la détenait depuis quatre ans. L'oxycodone est en troisième position.

Les résultats de cette 18^{ème} enquête montrent que :

- **Les indications rhumatologiques restent majoritaires mais en diminution,**
- **La proportion des indications cancérologiques est comparable à l'année précédente,**
- **Les indications neurologiques sont en nette progression avec le pourcentage le plus élevé depuis 10 ans,**
- **Les indications « autres » restent stables avec l'oxycodone comme principale molécule prescrite, souvent sous la forme à libération immédiate,**
- **Pour le fentanyl transmuqueux, les pourcentages de prescriptions sont à la baisse et la part des prescriptions hors AMM, mise en évidence dans cette enquête comme lors des années précédentes, est toujours très élevée malgré un effectif faible,**
- **Pour le fentanyl transdermique, les indications cancérologiques sont en 1^{ère} position devant les indications rhumatologiques,**
- **Toutes formes galéniques confondues, le fentanyl garde la première place dans l'indication cancérologique, juste devant l'oxycodone et la morphine qui passe en 3^{ème} position,**
- **Le nombre de malades sous oxycodone s'est stabilisé.**

3.	Dossiers thématiques
3.2.	Présentation des données de l'enquête nationale DRAMES 2017
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-A en charge du dossier	CEIP-A de Grenoble

L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments ET de Substances) a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées (qu'il s'agisse de médicaments ou de drogues illicites), d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.

Elle s'appuie sur un recueil annuel prospectif des cas de décès mis en place en 2002. Des experts toxicologues analystes volontaires, répartis sur l'ensemble du territoire français, réalisent les analyses toxicologiques dans le cadre d'une recherche des causes de la mort à la demande des autorités judiciaires.

En 2017, le nombre de dossiers reçus a fortement augmenté : 587 cas (vs 513 en 2016) ; Parmi ces dossiers, 472 cas ont été inclus dans l'analyse, dont 432 décès directement liés aux substances.

Les dossiers exclus (20 %) correspondent principalement à des décès sans stupéfiant, des décès sans antécédent d'abus ou toxicomanie, des décès DTA, des suicides, des décès associés au seul tétrahydrocannabinol (cannabis) sans pathologie cardiaque identifiée ou des doublons.

La répartition géographique des DRAMES 2017 s'avère relativement bonne.

83 % des cas concernent des hommes, les sujets décédés sont âgés en moyenne de 38,3 ans.

Les antécédents médicaux sont renseignés dans 65,5 % des cas. Parmi ces derniers, des antécédents d'abus ou de pharmacodépendance représentent 72% des cas.

Parmi les 40 décès indirectement liés aux substances, on retrouve 17 chutes d'un lieu élevé, 9 noyades, 8 traumatismes, 5 incendies et 1 hypothermie. Le cannabis était impliqué dans 31 cas, la cocaïne dans 6 cas, et la MDMA dans 5 cas.

Les 432 décès directs se répartissent de la manière suivante :

- les médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) : la méthadone est impliquée dans 160 décès et 35 décès sont liés à la buprénorphine. Le taux de décès s'élèverait à 2,7 décès/1 000 patients traités par la méthadone, contre 0,32 décès/1 000 patients traités par la buprénorphine ;
- les stupéfiants illicites et autres SPA : cette catégorie compte 259 décès dont, 85 décès liés à la cocaïne, 82 décès liés à l'héroïne, 27 associations héroïne/cocaïne, 28 décès liés au cannabis (dont 14 pathologies ischémiques et 7 cardiomyopathies), 27 décès liés aux amphétamines (dont 19 cas MDMA), 7 décès liés aux cathinones, etc. ;

Des nouveaux produits de synthèse (NPS) sont impliqués dans 12 décès directs dont 7 avec au moins une cathinone. Quatre NPS sont impliqués pour la première fois en 2017 : 25I-NBOMe, carfentanil, U-47700 et 4-MDP (4-méthylpentédrone).

- les opioïdes licites hors MSO : 57 cas de décès directs, dont 26 décès liés à la morphine, 11 décès liés au tramadol, 9 décès liés à la pholcodine (contre 2 en 2016), 5 décès liés au fentanyl, 5 décès liés à la codéine, etc. ;
- les mélanges de substances co-dominantes représentent 136 décès, Les associations les plus souvent impliquées concernent la cocaïne associée à de l'héroïne ou de la méthadone.

Le taux de mortalité rapporté à 10 000 habitants s'avère plus élevé dans l'Hérault, la Haute-Loire et la Somme. L'Ille-et-Vilaine et la Réunion affichent les taux de mortalité les plus faibles.

Les décès par méthadone se stabilisent, tandis que ceux par buprénorphine diminuent légèrement. Le risque relatif de décès reste 8 fois plus élevé avec la méthadone qu'avec la buprénorphine, et est 3,5 fois plus élevé avec la méthadone qu'avec l'héroïne, en s'appuyant sur les chiffres avancés de Janssen¹⁰. La comparaison du risque avec celui encouru par les usagers de morphine reste impossible.

Les décès par opioïdes licites se stabilisent, avec toutefois une forte augmentation des décès liés à la pholcodine ainsi qu'au tramadol dans une moindre mesure, et une baisse des décès codéine et oxycodone.

S'agissant des stupéfiants illicites, les décès liés à l'héroïne restent stables et sont moins nombreux pour la première fois, que les décès cocaïne. Les NPS se stabilisent, avec toutefois quatre molécules rencontrées pour la première fois (25I-NBOMe, carfentanil, U-47700, et 4-MDP).

Parmi les perspectives, le rapporteur souligne la nécessité :

- d'obtenir le statut des personnes décédées sous méthadone ;
- de préciser les prises intermittentes de MSO grâce aux analyses de cheveux ;
- d'affiner la comparaison entre les usagers des différentes substances ;
- d'améliorer la couverture territoriale ;
- d'améliorer la qualité des observations recueillies en incluant les données d'autopsie et en assurant l'exhaustivité et la quantification des substances identifiées.

Dans le cadre d'une recherche des causes de la mort, il est généralement demandé aux toxicologues de rechercher toute substance susceptible de provoquer la mort. Néanmoins, les toxicologues indiquent régulièrement, lors de la transmission de ces données, que cette recherche, à la demande des requérants, est limitée aux seuls stupéfiants. Certaines substances, comme la prégabaline, ne sont donc peut-être pas recherchées systématiquement. De la même façon, le GHB/GBL n'est a priori recherché à l'autopsie qu'en cas de contexte particulier (à noter que certains centres et experts ont accès à des données d'autopsie).

Un membre du comité technique demande par ailleurs si une forme prédominante de méthadone a été identifiée pour les décès de sujets naïfs.

Le rapporteur de l'enquête étudiera ce point.

Un membre du comité technique constate l'augmentation des cas pholcodine. Elle avait soulevé, dans le rapport sur les antitussifs, la question des reports et un potentiel mésusage. Elle souhaite savoir si un profil particulier émerge pour ces décès.

Le rapporteur regardera l'âge des personnes concernées. Elle précise que les cas pholcodine ne pouvant pas être inclus dans DTA sont systématiquement inclus dans DRAMES, même sans notion d'abus avéré, ce qui pourrait constituer un biais.

Le président du comité technique note par ailleurs que si les données de Janssen étaient avérées, la comparaison du taux de décès entre méthadone et héroïne constituerait un réel motif d'inquiétude.

Le groupe de travail mis en place à la DGS sur la réduction des overdoses aux opioïdes inclut la méthadone. L'ANSM avait diffusé une communication sur le nombre de décès liés à la méthadone, et le laboratoire s'est rapproché de l'ANSM afin d'identifier des actions susceptibles de diminuer les abus.

Par ailleurs, l'écart entre le nombre de patients traités par buprénorphine et par méthadone se resserre, ce qui paraît surprenant au regard de la dangerosité relative des produits.

De plus, les chiffres de vente des deux formes galéniques de la méthadone se rejoignent (avec une forte augmentation de la forme gélule).

Au cours de la journée TSO (organisée par la commission des stupéfiants et des psychotropes), la primo-

¹⁰ Janssen, E. (2017). Estimating the number of people who inject drugs: a proposal to provide figures nationwide and its application to France.

prescription de méthadone en ville avait été évoquée.

Le président du comité technique estime qu'un élargissement de l'accès à la méthadone, notamment en ville, ne paraît pas judicieux. L'idéal consisterait plutôt à favoriser l'accès à la buprénorphine, et à la naloxone, afin de limiter l'injection et de prévenir le risque d'overdose.

Il n'est pas certain que les délais d'attente en CSAPA constituent la seule explication à la banalisation de la méthadone de rue. Il s'étonne des fortes disparités dans la proportion d'usagers de méthadone d'un département à l'autre (rapport entre les nombres de patients traités et la population varie de 3 à 26 patients pour 10 000 habitants, avec une concentration des patients traités dans des départements ruraux).

On note que les CAARUD peuvent désormais prescrire de la méthadone.

Conclusion du Comité technique

Le nombre de dossiers inclus dans DRAMES continue d'augmenter en 2017. Les principaux faits marquants sont :

- **une stabilisation du nombre de décès liés à la méthadone et une légère diminution du nombre de décès liés à la buprénorphine avec une incidence des décès 8 fois plus élevée avec la méthadone qu'avec la buprénorphine ;**
- **une forte augmentation des décès liés à la cocaïne, qui dépassent pour la première fois les décès liés à l'héroïne ;**
- **une stabilisation des décès liés à l'héroïne ;**
- **une légère diminution des décès liés au cannabis ;**
- **une légère augmentation des décès liés aux amphétamines ;**
- **une stabilisation des décès par opioïdes licites (hors MSO) mais avec une forte augmentation des décès liés à la pholcodine et dans une moindre mesure au tramadol et une diminution des décès liés à la codéine et à l'oxycodone ;**
- **une stabilisation des décès NPS dans lesquels 4 molécules sont impliquées pour la première fois en 2017 : 25I-NBOMe, carfentanil, U-47700 et 4-méthylpentédrone.**

Note post-réunion : Les données de l'enquête DRAMES 2017 ont été présentées à la Commission des stupéfiants et psychotropes du 18 avril 2019.

3.	Dossiers thématiques
3.1.	Présentation des données de l'enquête nationale DTA 2017
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-A en charge du dossier	CEIP-A de Grenoble
<p>L'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) a été mise en place après l'annonce du retrait du marché des spécialités contenant du dextropropoxyphène en juin 2009, et en raison du risque de report vers d'autres substances actives antalgiques. Elle s'appuie sur un recueil annuel prospectif des cas de décès, mis en place en 2013 par l'ANSM.</p> <p>Des experts toxicologues analystes volontaires, répartis sur l'ensemble du territoire français, réalisent les analyses toxicologiques à la recherche des cas de décès impliquant des antalgiques.</p> <p>Pour 2017, 146 dossiers ont été reçus, dont 18 issus de DRAMES¹¹, et 121 dossiers ont été inclus. Après analyse des dossiers, 105 décès directs ont été recensés.</p> <p>75,5 % des décès surviennent au domicile. Les sujets sont majoritairement des hommes, âgés en moyenne de près de 49 ans. Des pathologies étaient associées au décès dans 64 % des cas avec des pathologies douloureuses dans 17 % des cas seulement et les pathologies psychiatriques représentent 40 % des cas.</p> <p>Les 16 décès indirects incluent 5 chutes, 5 traumatismes, 3 immersions et 3 pendaisons. Le tramadol est impliqué dans 10 cas, suivi de la codéine et de la morphine.</p> <p>S'agissant des 105 décès directs, le contexte suicidaire est précisé dans 27 % des cas. Un accident a également été recensé, un enfant ayant consommé l'oxycodone de sa mère.</p> <p>92% des décès sont imputables à une cause toxique (86% en 2016). Dans les autres cas (8%), une autre cause de décès n'a pu être exclue (ex : cancer), la cause toxique du décès lié à l'antalgique ne pouvant donc être affirmée.</p> <p>Les principales substances impliquées sont le tramadol (49 décès), la morphine (30), la codéine (19), et l'oxycodone (18). Certains décès liés à l'oxycodone pourraient être liés à un phénomène d'abus, ils ont été inclus dans DTA faute d'information sur un tel contexte. S'y ajoutent six décès liés au paracétamol, trois liés au fentanyl, deux à la prégabaline, un à la dihydrocodéine et un lié à l'acide acétylsalicylique.</p> <p>Le tramadol est seul responsable dans la majorité des décès, tout comme l'oxycodone, tandis que la morphine et la codéine sont plus fréquemment associées à d'autres substances.</p> <p>On note 43 décès liés à un mélange de substances ; les associations les plus fréquentes sont codéine + paracétamol et codéine + morphine.</p> <p>Les autres substances associées aux antalgiques incluent notamment les benzodiazépines, les antidépresseurs, et les neuroleptiques.</p> <p>Il y a donc une forte augmentation des décès par oxycodone en valeur absolue, une légère augmentation des décès par tramadol et morphine, et une stabilisation des décès par codéine, paracétamol, prégabaline et fentanyl. L'analyse serait plus pertinente s'il était possible de rapporter le nombre de décès aux nombres d'usagers.</p>	

¹¹ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments ET de Substances

Il est demandé si le biais possible évoqué pour l'oxycodone vaut également pour le tramadol, la morphine et la codéine.

Ce risque paraît plus important pour l'oxycodone, qui n'est pas perçue comme un médicament mésusé.

Cependant, il n'est pas certain que le manque d'information sur le contexte d'abus soit spécifique à l'oxycodone.

Il est précisé que des travaux chez l'Animal ont montré la potentialisation des effets de l'oxycodone par l'alcool. Un membre du comité technique demande si la présence d'alcool a été relevée dans les cas DTA. Le rapporteur se renseignera sur ce point (note post réunion : il n'y a pas de cas déterminant d'interaction oxycodone-alcool éthylique).

Enfin, un membre du comité technique demande qu'un focus sur la population mineure dans les dispositifs DRAMES et DTA soit effectué.

Conclusion du Comité technique :

Le nombre de déclarations rapportées en 2017 est en augmentation (121 versus 94 en 2016) et les faits marquants sont les suivants :

- **une très forte augmentation des décès liés à l'oxycodone (17 %) ;**
- **le tramadol reste le plus fréquent (47 %), puis on trouve la morphine (29 %) et la codéine (18 %) ;**
- **le nombre de décès par paracétamol, fentanyl et prégabaline reste stable ;**
- **les autres antalgiques (dihydrocodéine, acide acétylsalicylique) sont l'objet de cas de décès isolés.**

Note post-réunion : Les données de l'enquête DTA 2017 ont été présentées à la Commission des stupéfiants et psychotropes du 18 avril 2019.

Date et signature du Président du Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) :

Le 26 juillet 2019

Signature

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Callan', written in a cursive style with a large loop at the end.