

CT022017013

20 janvier 2017

Direction NEURO

Equipe Produits Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants

Nathalie RICHARD

### Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CT022017013

Séance du 19 janvier 2017

Nom des participants	Statut (mentionner si		
	Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Amélie DAVELUY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Basile CHRETIEN	Invité CEIP	<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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Régis BORDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne-Sylvie CAOUS	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Louise CARTON	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sabrina PIERRE	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elisabeth FRAUGER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hélène PEYRIERE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<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"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne BATISSE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bernard FAUCONNEAU	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphanie PAIN	Invité CEIP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Copyright et clause de confidentialité

Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la  
Pharmacodépendance – CT022017013

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

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

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

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

Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Camille DE KERVASDOUE	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elena SALAZAR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Sylvain GUEHO	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Souad FAIDI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adrien INOUBLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eliane MOUGANG-NGONGANG	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**DIRECTION DE LA SURVEILLANCE**

**Equipe Plateforme de réception et d'orientation des signalements**

Mehdi BENKEBIL	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
----------------	--------------	-------------------------------------	--------------------------

**Equipe Pharmacovigilance, Addictovigilance**

Laure DAVAL	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne TAILLANDIER	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Gestion des conflits d'intérêt**

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique des CEIP du 19 janvier 2017.

## Acronymes

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

Points	Sujets abordés	Action :
<b>1.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
1.1	Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance des substances Ephénidine / Diphénidine / Méthoxyphénidine	Pour avis
1.2	Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités contenant du tropicamide	Pour avis
1.3	Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités contenant de la poudre d'opium	Pour avis
<b>2.</b>	<b>Dossiers Thématiques</b>	
2.1	Présentation de l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France (donnée 2012-2015)	Pour information
2.2	Présentation des résultats de l'enquête ASOS 2016 (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)	Pour information

## Déroulement de la séance

<b>1.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>
<b>1.1.</b>	<b>Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance des substances Ephédrine / Diphéridine / Méthoxyphéridine</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Montpellier
<p><b>1. Introduction</b></p> <p>L'éphédrine, la diphéridine et la méthoxyphéridine sont des nouveaux produits de synthèse (NPS) appartenant à la famille des diaryléthylamines, une classe de substances anesthésiques dissociatives. Elles dérivent de la léfétamine, un analgésique amphétaminique et agoniste opioïde faible et également du MT-45.</p> <p>Ces substances possèdent une affinité importante pour les récepteurs NMDA, modérée pour les récepteurs opioïdes sigma et faible pour les récepteurs non-NMDA non opioïdes (<math>\alpha</math>, H, M) ainsi que les récepteurs opioïdes kappa.</p> <p>La diphéridine et la méthoxyphéridine possèdent également une activité inhibitrice de la recapture de la dopamine et de la norépinephrine.</p> <p><b>2. Données provenant des forums d'usagers</b></p> <p>L'<b>éphédrine</b> se présente généralement sous forme de poudre administrée par voie orale, rectale, IV, en sniff ou vaporisée (cigarette électronique).</p> <p>La <b>diphéridine</b> se présente généralement sous forme de poudre administrée par voie orale (parachute), sublinguale et inhalée (en présence de cannabinoïdes de synthèse).</p> <p>La <b>méthoxyphéridine</b> se présente généralement sous forme de poudre administrée par voie orale (comprimés, parachute, spray), sublinguale, rectale, IV et insufflation (irritant), rectale, nasale et inhalation.</p> <p>Aucune étude évaluant la toxicité aiguë/chronique de ces substances n'est publiée mais les effets suivants sont rapportés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles psychiatriques ou neurologiques : nausées, vertiges, céphalées, symptômes psychotiques, paranoïa, anxiété, déficiences cognitives ;</li> <li>• Troubles cardio-vasculaires : hypertension artérielle, tachycardie, bradycardie ;</li> <li>• Symptômes ORL en cas d'insufflation : nez bouché ou sinus enflammés ;</li> <li>• Lors d'utilisation par voie IV de la méthoxyphéridine, description d'engourdissement de la langue ;</li> <li>• La diphéridine peut induire une amnésie, une perte de contrôle, une hypertension et une tachycardie. Quatre décès sont rapportés dans la littérature internationale avec la diphéridine ;</li> <li>• Les usagers décrivent des cas de douleurs thoraciques avec la méthoxyphéridine, ainsi que des palpitations, une tachycardie, une hypertension et des convulsions. Quatre décès sont rapportés dans la littérature internationale avec la méthoxyphéridine.</li> </ul> <p>Aucune étude évaluant le potentiel d'abus et de dépendance de ces substances n'est publiée mais les forums d'usagers décrivent un fort potentiel addictif avec des mises en garde par les usagers, en particulier pour la diphéridine (tolérance importante et prises compulsives signalées).</p> <p><b>3. Données du réseau d'addictovigilance</b></p> <p>19 notifications spontanées (NotS) (16 patients, 3 cas avec le même patient) ont été rapportés au réseau</p>	

d'addictovigilance dont 1 en 2013, 6 en 2015, 12 en 2016. Les usagers sont de sexe masculin et d'âge médian de 31,5 ans.

La substance impliquée est la méthoxyphénidine dans 13 cas, la diphénidine dans 7 cas et l'éphénidine dans 3 cas, majoritairement dans un contexte de polyconsommation, notamment d'autres NPS pour 12 patients. Les substances ont été obtenues par achat sur Internet dans 7 patients (inconnu pour les 9 autres).

Une prise en charge hospitalière a été nécessaire dans 18 cas, dont une hospitalisation de plus de 12h dans 9 cas (non renseigné dans 9 cas) et une évolution favorable dans 8 cas (inconnue dans les autres cas).

Les effets observés sont dans 14 cas des troubles psychiatriques (agitation, agressivité, hallucinations audiovisuelles, somnolence, insomnie, confusion, paranoïa) et neurologiques (aphasie, convulsions, paresthésies, syndrome extrapyramidal) et dans 4 cas des troubles cardio-vasculaires (hypertension artérielle et tachycardie, bradycardie) ainsi que 2 cas de syndromes sérotoninergiques dont 1 associé à une insuffisance rénale aiguë. Un syndrome de sevrage est rapporté pour un patient et une envie forte de reconsommer (« craving ») pour 2 patients.

Dans l'enquête OPPIDUM 2015 (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), un homme a déclaré consommer de la méthoxyphénidine. Il consomme de la codéine de façon hebdomadaire et parfois du cannabis et du tramadol. La méthoxyphénidine, achetée sur Internet, est consommée depuis moins d'un an, chaque semaine, par voie nasale avec prise concomitante d'alcool. Le sujet a augmenté la dose depuis 6 mois et ne présente pas de signes de souffrance à l'arrêt.

Dans l'enquête DRAMES de 2015 (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) un homme, antécédents inconnus, a été retrouvé en présence de nombreux sachets de drogues de synthèse. Les substances impliquées sont la méthoxyphénidine (81 µg/L), la 3F-phenmetrazine (11 400 µg/L) et l'oxycodone (104 µg/L). D'autres substances ont été identifiées (ADB-CHMINACA, MMB-CHMINACA, méthiopropamine, alimémazine, oxazépam).

Au niveau du réseau des CAPTV (Centre antipoison et de toxicovigilance), sur les sept dernières années et sur les données de l'ensemble des CAPTV, 279 dossiers dans la catégorie « hallucinogènes chimiques synthétiques » ont été répertoriés depuis le 01/01/2010, dont 267 cas d'exposition et 12 demandes d'information. Parmi ces 279 dossiers, 4 dossiers « diphénidine » (1 en 2013 et 3 en 2016) et 12 dossiers « méthoxyphénidine » (4 en 2014, 4 en 2015 et 4 en 2016) ont été rapportés.

A titre de comparaison sur la même période, on dénombre 210 dossiers « LSD » et 22 dossiers « méthoxétamine ».

Sur Drogues Info Service, aucun appel concernant ces molécules sur les 3 dernières années (2014-2015-2016) n'a été reçu.

Via SINTES (Système d'identification national des toxiques et substances), entre 2014 et 2016, 8 collectes correspondent à ces molécules (4 MXP, 3 diphénidine, 1 éphénidine) et une collecte est en lien avec une hospitalisation (notification de Montpellier).

Des arnaques potentielles ont été repérées telles que substance attendue diphénidine, substances identifiées méthiopropamine, substance attendue kétamine, substances identifiées diphénidine.

Sur Google TREND, nous notons une augmentation de la recherche des termes « éphénidine, diphénidine et méthoxyphénidine » sur Internet depuis 2013.

#### **4. Données européennes et internationales**

Au niveau européen, l'éphénidine, la diphénidine et la méthoxyphénidine ont été identifiées pour la première fois au premier semestre 2014 respectivement dans 6, 12 et 13 pays européens.

La méthoxyphénidine est interdite en Suède, la diphénidine est classée en Hongrie (01-01-2015) et en Estonie (12-08-2015) et l'éphénidine et la diphénidine sont classées en Suède (18-08-2015), Lituanie (23-12-2015) et Danemark (2016).

A noter que la 2-MEO-diphénidine est classée en Lettonie (15-05-2014), Hongrie (13-10-2014), Suède (09-06-2015), Estonie (12-08-2015), Lituanie (21-12-2015), Danemark (15-02-2016) et en Italie (01-08-2016,

temporairement pour 12 mois.

Au niveau international, ces 3 substances sont contrôlées en Chine et classées au Canada depuis mai 2016 selon un classement des dérivés et analogues du MT-45. La FDA Substance registration system classe ces 3 substances comme «Ingredient substance».

### **5. Conclusion du rapporteur**

L'éphédrine, la diphédrine et la méthoxyphédrine sont des substances dissociatives non classées en France. Même si elles possèdent des ressemblances structurales avec des dérivés opioïdes comme le MT-45, les données *in vitro* ont montré qu'elles sont des antagonistes puissantes et sélectives des récepteurs NMDA.

Il n'existe pas d'étude pharmacotoxicologique, mais les données empiriques (forums d'utilisateurs et cas cliniques publiés) font état de risque de complications psychiques et somatiques importantes avec un potentiel addictif décrit.

Les données du réseau d'addictovigilance rapportent une augmentation du nombre de cas d'usage récréatif de ces substances, essentiellement méthoxyphédrine et dans un contexte de polyconsommation (de NPS notamment).

Les effets graves décrits sont des amnésies sévères, des pertes de contrôle, des douleurs thoraciques, des palpitations, une tachycardie, une hypertension et des convulsions avec la méthoxyphédrine.

L'analyse de la littérature fait état de 11 cas cliniques dont 4 décès décrits avec la consommation de méthoxyphédrine (responsable du décès dans 3 cas) et 4 décès avec la diphédrine en association avec d'autres NPS.

Une réglementation de type classement générique « diaryléthylamines » pourrait être envisagée, les dérivés et/ou isomères de ces substances pouvant être nombreux.

### **Conclusion du Comité technique**

**Les manifestations cliniques et en particulier les effets cardiovasculaires de ces trois substances sont préoccupants et sont dus à l'action antagoniste des récepteurs NMDA.**

**Le Comité technique note que les données viennent principalement des pays européens et non des Etats-Unis comme habituellement.**

**Le Comité technique est favorable à l'inscription sur la liste des stupéfiants de ces substances mais propose qu'une réflexion sur la pertinence d'un classement générique soit faite en amont. Pour cela, le mode de classement de ces substances dans les autres pays européens et au Canada *via* les données de l'OFDT est à étudier.**

<b>1.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>
<b>1.2</b>	<b>Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités contenant du tropicamide</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Toulouse

### 1. Contexte

Le tropicamide (MYDRIATICUM®) est un médicament parasymphaticolytique de synthèse, dont la structure chimique et les effets sont proches de l'atropine (mais plus brefs). Ce collyre permet de dilater la pupille (mydriase) pour réaliser certains examens et/ou traitements en ophtalmologie. Il est indiqué chez l'enfant y compris les prématurés et nouveau-nés et chez l'adulte. Ce médicament est sur la liste I des substances vénéneuses.

Au niveau local, hormis les troubles de la vision liés à l'action mydriatique cycloplégique et des irritations, l'instillation de tropicamide peut entraîner une augmentation de la pression intraoculaire. L'absorption systémique secondaire du tropicamide génère des symptômes atropiniques (constipation, sécheresse buccale, tachycardie) et des effets neuropsychiatriques (agitation, confusion, hyperexcitabilité ou somnolence et, à plus fortes doses, hallucinations voire convulsions). A doses thérapeutiques, ces effets indésirables systémiques sont particulièrement rapportés chez les enfants et les personnes âgées.

L'ouverture d'une enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de tropicamide (hors insert et voie injectable) a été décidée suite à la présentation de différents cas marquants en comité technique des Centres d'Evaluation et Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A).

L'objectif de cette nouvelle enquête, analysée par le CEIP-A de Toulouse, est d'investiguer sur les premiers signaux d'usages détournés, notamment en France, d'apporter des éléments de compréhension quant à la motivation d'usage et décrire les effets induits par le tropicamide.

### 2. Historique

En Italie, en 2013, les pharmaciens d'officine observent une augmentation des ventes de collyres à base de tropicamide<sup>1</sup>. En 2014, l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies (OEDT) dans son rapport annuel identifie une nouvelle pratique d'usage chez les usagers d'opioïdes avec une administration intraveineuse de tropicamide. Cette pratique n'est pas encore identifiée en France.

Les premiers cas français sont rapportés, fin 2014, par des pharmaciens d'officine de la région Midi-Pyrénées avec des présentations d'ordonnances falsifiées. Il s'agit alors des premiers signaux d'usage détourné de tropicamide en France. La spécialité Mydriaticum® en flacon de 10 mL est la seule présentation concernée par ce détournement (un autre conditionnement existe en unidose de 0,4 mL).

### 3. Données de vente relatives au flacon de 10 mL

Les données du GERS (Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques) fournies mois par mois pour la période 2013-Novembre 2016 mettent en évidence une nette représentation du conditionnement flacon 10 mL par rapport aux conditionnements unidoses en ville (le flacon de 10 mL est vendu en moyenne plus de 2,5 fois plus que l'unidose).

### 4. Résultats

#### 4.1. Données du laboratoire

Ce sont 5 cas qui ont été retenus après analyse (1 en Août 2015 et 4 en Novembre 2015). Il s'agit de notifications émanant de pharmaciens d'officine (dont 1 a déclaré 4 cas) signalant des demandes suspectes

<sup>1</sup> Dipartimento Politiche Antidroga. Activity Report-National Early Warning System (NEWS)-Italian Focal Point. 2013.

de Mydriaticum® par des patients (hommes exclusivement, âges inconnus) non connus de leurs officines, originaires des pays de l'Est et ne parlant pas français. Dans un cas, le sujet a présenté une ordonnance falsifiée, dans 4 cas la demande était spontanée.

#### 4.2. Données du réseau d'addictovigilance (CEIP-A)

Les demandes étaient dans un premier temps très localisées autour de la ville de Toulouse puis elles se sont étendues à l'ensemble des départements de la région Midi-Pyrénées. Sur la période d'enquête allant du 1er Janvier 2013 au 15 décembre 2016, les CEIP-A de Grenoble, Caen, Montpellier, Bordeaux, Lyon et Toulouse (67 % dans la ville de Toulouse) ont collecté plus de 200 signalements relatifs à l'abus ou à l'usage détourné de collyre à base de tropicamide (uniquement en flacon de 10 mL).

Les notificateurs sont essentiellement des pharmaciens d'officine, pour certains agressés derrière le comptoir et des Agences Régionales de Santé (ARS). Ce sont majoritairement des demandes suspectes qui ont donné lieu à ces signalements. Les sujets sont des hommes, âgés d'une quarantaine d'années, originaires des pays de l'Est, présentant une ordonnance ou prétextant une rupture de stock dans leurs pays d'origine et réclamant un ou plusieurs flacons de 10 mL. Certains patients ont reçu de nombreux remboursements de tropicamide. D'autres ont eu des antécédents de délivrance de méthadone. Enfin, des échanges de flacon (usage contre neuf) ont aussi eu lieu à l'officine.

#### 4.3. Données des enquêtes des CEIP-A sur la période 2013-2015, complétée avec 2016 si disponible

Aucune mention de tropicamide n'a été retrouvée dans les outils OPPIDUM<sup>2</sup>, OPEMA<sup>3</sup>, DRAMES<sup>4</sup> et SOUMISSION CHIMIQUE pour la période 2013-2015.

En revanche, d'après les données issues de l'enquête OSIAP<sup>5</sup>, la première mention de tropicamide apparaît en 2006 en association avec de la buprénorphine et un collyre tobramycine/dexaméthasone. Aucune autre ordonnance suspecte de tropicamide n'est mentionnée avant 2014. Ce sont 8 ordonnances suspectes de tropicamide en 2014 et 9 en 2015 qui ont été enregistrées dans OSIAP. Dans 15 cas (15/17), le tropicamide était le seul médicament impliqué. La totalité des prescriptions de tropicamide concerne le conditionnement flacon de 10 mL, pour des doses variant entre 1 à 6 flacons par ordonnance. Les critères de suspicion étaient principalement des falsifications d'ordonnances (copies, photocopies et création à l'ordinateur notamment). Aux 9 cas déclarés de 2015, s'ajoutent 37 autres ordonnances suspectes enregistrées par l'ARS Auvergne-Rhône-Alpes et transmises tardivement au CEIP-A de Lyon en 2016. Ainsi, pour 2015, 46 (9+37) ordonnances suspectes de tropicamide sont totalisées. Les données OSIAP disponibles au 15 décembre 2016 ne sont pas exhaustives. Toutefois, 80 ordonnances suspectes de tropicamide ont déjà été transmises. Les supports d'ordonnance sont issus de sources limitées (quelques prescripteurs ont fait des ordonnances de complaisance, d'autres ont été victimes de vols d'ordonnances ou se sont faits tromper).

#### 4.4. Données de la littérature

Le premier cas d'abus de tropicamide a été publié en 1975 (*Ostler, 1975*) et concernait un homme de 25 ans qui, dans le cadre d'un usage médical par voie ophtalmique, a développé une tolérance et une dépendance au tropicamide et au cyclopentolate.

Depuis 2013, on retrouve des cas et des études décrivant l'usage détourné de tropicamide. Les sujets, originaires des pays d'Europe de l'Est ou d'Asie Centrale, sont consommateurs d'opioïdes (produits illicites, médicaments opioïdes ou de substitution) et injectent tous le tropicamide, seul ou en association avec l'héroïne (*Spagnolo et al. (Italy, 2013)*; *Bozkurt et al. (Turkey, 2015)*; *Prilutskaya and Kuliev (Kazakhstan, 2015)*). Ces consommations ont entraîné des hospitalisations et complications liées à l'intoxication atropinique (syndrome atropinique, troubles mnésiques, état psychotique) et des dommages (infections) liés à la voie d'administration intraveineuse. Des cas d'anémie associée à des carences martiales ou nutritionnelles sont décrits (à noter que la présence de récepteurs muscariniques a été mise en évidence sur les cellules souches de la lignée sanguine rouge, *Hoffman et al. 2004*).

### 5. Discussion et propositions du rapporteur

Ce phénomène récent s'étend d'un point de vue géographique (Toulouse en 2014 à 19 départements

<sup>2</sup> Observation des Produits psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

<sup>3</sup> Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire

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

<sup>5</sup> Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

identifiés en 2016) et s'intensifie en nombre de cas déclarés (134 ordonnances entre décembre 2014-décembre 2016 vs 1 cas (en 2006) entre 2001-décembre 2014). Le nombre d'OSIAP a été multiplié par 10 en deux ans.

Les données de la littérature donnent des éléments de compréhension quant aux motivations d'usage, aux effets induits par le tropicamide et confirment l'observation récente (à partir de 2013) de ce phénomène chez des usagers d'opioïdes.

L'usage détourné de tropicamide entraîne des risques liés à la consommation, des effets et des complications atropiniques dose-dépendants. Cet usage détourné est d'autant plus difficile à repérer que le tableau d'intoxication atropinique est, semble-t-il, associé à un tableau d'intoxication opioïde.

Ces situations sont aussi compliquées à gérer pour les pharmaciens d'officine qui font face à des comportements agressifs et des intrusions derrière les comptoirs. La sécurité du circuit du médicament est également menacée avec des cas de flacons subtilisés.

En conclusion, bien qu'aucune complication liée à cet usage n'ait été identifiée en France, il conviendrait, d'interroger la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) sur l'intérêt du flacon de 10 mL en officine de ville, compte tenu :

- des résultats de cette enquête qui montrent que le flacon de 10 mL est seul concerné par les demandes suspectes ;
- des quantités de collyre nécessaires dans les indications de l'AMM (1 à 6 gouttes) ;
- de l'existence d'une forme unidose.

Il conviendrait également d'informer l'ensemble des pharmaciens d'officine et des prescripteurs (ophtalmologistes et généralistes) sur le potentiel d'abus du tropicamide, compte tenu de cette nouvelle pratique d'usage du tropicamide.

Cette information pourrait se faire par le canal des sociétés savantes et des conseils de l'ordre, relayés par une information de l'ANSM dans son bulletin des vigilances.

#### **Conclusion et avis du comité technique**

**Dans la mesure où le détournement d'usage du tropicamide est une pratique méconnue des professionnels de santé du tropicamide (manifestations cliniques atropiniques potentiellement graves), le comité technique soutient le rapporteur quant à la nécessaire information des professionnels de santé (pharmaciens d'officine, ophtalmologistes, généralistes) sur le potentiel d'abus de ces collyres et des risques associés (notamment lors de son administration par voie intraveineuse).**

**Cette communication sera aussi proposée pour un prochain bulletin des vigilances de l'ANSM (onglet « Addictovigilance »).**

**La question de l'intérêt de maintenir le conditionnement en flacon de 10 mL en officine de ville se pose. Le service des affaires réglementaires de l'ANSM va être consulté afin d'envisager que la délivrance en ville de ce flacon de 10 mL soit réservée à l'usage professionnel. Il conviendra aussi d'interroger par exemple la Société Française d'Ophtalmologie (SFO).**

*Note post-réunion : le tropicamide est aussi prescrit à visée thérapeutique dans les uvéites et les abcès pendant plusieurs jours (au-moins 7-14 jours). Le conditionnement unidose de 0,4 mL, qui est uniquement remboursé par boîte de 1, ne serait pas adapté pour ces patients (quantité insuffisante). C'est probablement le flacon de 10 mL qui est prescrit dans ce cas. A noter qu'après première ouverture du flacon de 10 mL, ce dernier doit être utilisé dans les 15 jours. La boîte de 20x1 unidose de 0,4 mL commercialisée (mais non remboursée) semble plus adaptée pour des raisons d'hygiène à une utilisation à domicile.*

<b>1.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>
<b>1.3</b>	<b>Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités contenant de la poudre d'opium</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Nancy

## 1. Rappel du contexte

### 1.1 Historique

La spécialité Lamaline® a été autorisée et commercialisée à partir des années 50, associant à l'origine paracétamol, poudre de belladone, poudre d'opium et caféine.

Lors de la période de validation des visas qui a donné naissance aux AMM actuelles, les laboratoires Solvay, alors titulaire, ont envisagé de retirer la belladone. Cela a été accepté par la Commission d'AMM qui a octroyé une AMM en 1999 à la spécialité Lamaline® gélule, dans l'indication du « *traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation des antalgiques périphériques utilisés seuls* » pour une formulation galénique sans belladone. Cet octroi était assujéti d'une condition pour le laboratoire de mener un programme de développement clinique avec la nouvelle formule (sans belladone) afin de justifier de l'absence de modification qualitative et quantitative des autres composants et de permettre d'évaluer son rapport bénéfice / risque au regard de l'état de l'art de la stratégie thérapeutique de prise en charge de la douleur.

Après des échanges entre l'Agence et le laboratoire titulaire, Solvay puis Abbott, une réunion a été organisée en 2008 concluant à l'absence d'efficacité clinique (pharmacologique et cinétique) de la caféine et des doses optimales de paracétamol et de poudre d'opium.

Dans ce contexte, le laboratoire Abbott a développé une nouvelle formule avec des doses de paracétamol et de poudre d'opium augmentées (respectivement 500 mg et 25 mg contre 300 mg et 10 mg auparavant).

Dans le cadre des échanges intervenus au cours de la procédure d'AMM, il était prévu que cette nouvelle formulation vienne remplacer celle avec la caféine. Par ailleurs, un Plan de Gestion des Risques (PGR) a été demandé dans un contexte d'augmentation des doses de principes actifs.

Une AMM a été octroyée pour Lamaline® 500 mg / 25 mg, gélule en octobre 2010 dans l'indication du « *traitement symptomatique de la douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation des antalgiques de pallier 1 utilisés seuls* », indication plus restrictive en termes de population cible que la précédente.

En janvier 2013, le laboratoire Abbott a fait état auprès des services de l'ANSM de sa volonté de ne plus remplacer l'ancienne formulation de Lamaline® par la nouvelle et de maintenir les deux sur le marché. Ce changement a été justifié par le laboratoire par l'octroi d'un SMR<sup>6</sup> important pour les deux spécialités par la Commission de la Transparence (Haute Autorité de Santé) dans son avis du 23 mai 2012 (pour note, Lamaline® gélule s'était vu octroyée un SMR faible lors de la réévaluation de son SMR en 2003).

Afin de prévenir toute erreur médicamenteuse, la dénomination de la spécialité Lamaline® 500 mg/25 mg a été modifiée en Izalgi®, gélule. La spécialité Izalgi® a été commercialisée à partir de mai 2015.

L'arrêt de commercialisation de la spécialité Lamaline® est encore « en cours » suite à un changement d'interlocuteur, le laboratoire Mylan ayant racheté le laboratoire Abbott.

### 1.2 Contexte d'addictovigilance

L'enquête d'addictovigilance réalisée en 1997 avait conclu que la spécialité Lamaline® présente un potentiel d'abus et de dépendance identique aux autres opiacés.

En 2003, une mise à jour des données d'addictovigilance et de pharmacovigilance met en évidence un risque de pharmacodépendance en cas d'utilisation prolongée et à des doses suprathérapeutiques de

<sup>6</sup> Service médical rendu

Lamaline®. Une modification de la notice et du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) est demandée en ce sens ;

Le 8 mars 2011, un suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance est officiellement mis en place à la suite de l'octroi de l'AMM pour la nouvelle formulation contenant 25 mg de poudre d'opium.

Un premier point du suivi d'addictovigilance a été présenté au comité technique des CEIP du 22 novembre 2012 (basé sur les données de janvier 2000 à décembre 2011). Les données avaient permis d'établir un profil type des sujets « abuseurs/dépendants » : femme, 50 ans, antécédents psychiatriques, effet principal recherché antalgique, associations fréquentes de médicaments à visée antalgique et/ou anxiolytique. Avaient également été relevés plusieurs cas de détournement de la voie d'administration.

Suite à la présentation de 2 cas marquants avec détournement de la voie d'administration de spécialités contenant de la poudre d'opium lors du comité technique des CEIP du 17 mars 2016, il a été décidé de faire une actualisation des données du suivi d'addictovigilance de ces médicaments. Les objectifs de cette mise à jour sont :

- d'évaluer l'évolution de l'usage en France de ces spécialités (notamment de la nouvelle formulation) ;
- d'identifier les caractéristiques des sujets concernés par un abus ou un mésusage ;
- d'identifier les effets recherchés et les détournements ;

## 2. Présentation des spécialités LAMALINE® et IZALGI®

Les spécialités Lamaline® gélule et suppositoire et Izalgi® gélule sont des médicaments associant du paracétamol et de l'opium (sous forme de poudre ou d'extrait sec). Elles diffèrent notamment par leurs doses en paracétamol et poudre d'opium et par leurs indications. Les deux formes gélules coexistent à l'heure actuelle (cf. historique).

	LAMALINE® gélule	LAMALINE® suppositoire	IZALGI® gélule
<b>paracétamol</b>	300 mg	500 mg	500 mg
<b>poudre d'opium titrée à 10 % de morphine</b>	10 mg = 1 mg de morphine		25 mg = 2,5 mg de morphine
<b>extrait sec d'opium titré à 20 % de morphine</b>	-	15 mg = 3 mg de morphine	-
<b>caféine</b>	30 mg	50 mg	-
<b>posologie</b>	3 à 5 gél / j 10 gél / j maximum	2 à 3 suppo / j 6 suppo / j maximum	1 gél à renouveler au bout de 4 à 6 h si besoin 4 gél / j maximum

## 3. Données de vente – Données d'exposition

Sur la période étudiée, les ventes de Lamaline® (gélule et suppositoire) augmentent entre 2012 et 2015, date à laquelle on note une amorce de diminution des ventes, en particulier pour la forme gélule. En parallèle, la spécialité Izalgi® est commercialisée depuis fin mai 2015.

Les données EPPM concernant les prescriptions de Lamaline® au printemps 2016 concernent une majorité de femmes (61 %) avec une posologie moyenne de 4,6 gélules et 1,9 suppositoire par jour et une durée moyenne de traitement de 19 jours pour les gélules et 20 jours pour les suppositoires. 21 % des patients sont dans la tranche d'âge 45-54 ans et 19 % ont plus de 75 ans.

Les données EPPM concernant les prescriptions d'Izalgi® au printemps 2016 concernent 57 % de femmes avec une posologie moyenne de 3,2 gélules par jour et une durée moyenne de traitement de 17 jours (> 10 jours : 32 %). 24 % des patients sont dans la tranche d'âge 45-54 ans, 18 % dans la tranche d'âge 35 à 44 ans et 17 % dans la tranche d'âge 55 à 64 ans.

## 4. Analyse des données d'addictovigilance (1<sup>er</sup> janvier 2012-30 juin 2016)

#### 4.1 LAMALINE®

Parmi les cas signalés auprès des CEIP-A, des CRPV et du laboratoire Mylan, commercialisant les spécialités concernées, 148 cas ont été retenus, après élimination des doublons, entre janvier 2012 et juin 2016. Ils se répartissent en :

- 104 cas avec une consommation problématique (**65 cas d'abus et/ou dépendance, 33 cas de mésusage, et 6 cas de syndrome de sevrage**) ;
- **et 44 cas d'IMV/TS** (Intoxication Médicamenteuse Volontaire et/ou Tentative de Suicide).

Les cas d'abus/dépendance/mésusage (104 cas) sont en augmentation en comparaison de la période précédente d'étude et concernent en majorité des femmes (75 %). Les patients sont âgés en moyenne de 50 ans et les classes d'âge les plus concernées sont les 25-34 ans et 45-54 ans (âge moyen supérieur pour les sujets consommant la forme suppositoire).

Lorsqu'elle est renseignée (87,5 %) des cas, la forme galénique la plus fréquemment utilisée est la gélule (59 % des cas), le suppositoire dans 40 % des cas et les 2 formes concomitamment dans 1 % des cas. Dans plus de 40 % des cas où la durée de prise est renseignée, celle-ci est supérieure à 6 ans. On relève 5 cas de détournement de la voie d'administration : 1 cas d'injection par voie IV et 4 cas d'« inhalations ».

Sur les 84 cas où l'effet recherché est renseigné, parmi les 104 cas d'abus/dépendance/mésusage, une majorité (92 %) concerne un effet antalgique. Les indications sont principalement des céphalées/migraines pour 29 cas (avec, pour 16 patients dans cette indication, l'apparition de céphalées induites par l'abus d'antalgiques), des douleurs rhumatologiques et post-traumatiques pour 25 cas, et des douleurs sans autre information pour 16 cas. On relève quelques indications pour des douleurs dentaires, des douleurs neuropathiques, des douleurs gastro-intestinales ou encore des douleurs de fibromyalgie. Parmi ces cas avec prise pour un effet antalgique, on note quelques cas où d'autres effets sont également recherchés tels que sédatifs, « se sentir mieux », « améliorer ses performances ». On note 3 cas avec association à l'alcool ou au cannabis pour majorer l'effet antalgique. Dans les 8 % des cas restants où le motif de prise est connu, on ne retrouve a priori pas la recherche d'un effet antalgique mais la recherche d'autres effets comme des effets anxiolytiques, des effets psychotiques, ou encore des effets de défonce.

Concernant les antécédents, parmi les 104 cas d'abus/dépendance/mésusage, 31 % des patients présentent des antécédents psychiatriques (le plus fréquemment dépression, idées suicidaires/TS ou syndrome anxio-dépressif) et 59 % des sujets ont des antécédents d'abus ou de mésusage, antérieur ou concomitant, d'autres substances, licites ou illicites. La grande majorité d'entre eux associent des médicaments dont principalement des antalgiques et/ou des anxiolytiques ou hypnotiques.

Une démarche de sevrage est indiquée pour près de la moitié des patients avec une consommation problématique (dont plus de 40 % à l'hôpital). Le sevrage s'est fait à l'aide d'un traitement dans 54 % des cas (principalement des antidépresseurs dont l'amitriptyline, et/ou des antalgiques). Les signes de sevrage les plus fréquemment rapportés sont des troubles neuropsychiques suivis par des troubles gastro-intestinaux ainsi que des céphalées et des douleurs.

Parmi les 104 cas d'abus/dépendance/mésusage, quelques cas de nomadisme pharmaceutique et/ou médical ont été observés et 1 cas de décès est survenu à la suite de la prise de doses supra-thérapeutiques à visée antalgique.

Concernant les 44 cas d'IMV/TS avec les spécialités Lamaline®, le profil des patients est le suivant : majorité de femmes (57 %), âge moyen 36 ans, forme gélule plus fréquemment consommée (91 %), antécédents psychiatriques dans 59 % des cas et antécédents d'abus dans 36 % des cas. Nombreuses associations à d'autres médicaments, antalgiques et anxiolytiques/hypnotiques largement en tête des produits cités. Pour 52 % des cas nécessité d'initier un protocole par N-acétylcystéine. On relève 2 décès parmi les 44 cas d'IMV/TS dont 1 très à distance de l'intoxication.

L'Enquête annuelle OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicatrices d'Abus Possible) rapporte sur la période 2012 à 2015 un total de 29 OSIAP (enquête et hors enquête) ; 16 d'entre elles concernent la forme suppositoire, 2 concernent la forme gélule et la forme galénique est inconnue pour les 11 OSIAP restantes. Il s'agit majoritairement de femmes (55 %). Les critères de suspicion de falsification les plus fréquemment retrouvés sont la falsification (52 %), suivie d'une modification et d'une écriture différente (21 % chacun).

L'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) a recueilli sur la période 2012 à 2015, un total de 9 fiches « patient », 56 % concernent des femmes. L'âge moyen des sujets (1 âge non renseigné) est de 45,75 ans ± 10,74 (âges extrêmes 30 et 61 ans). Pour les 9 cas, c'est la forme gélule qui était consommée. Le type d'usage était un usage simple dans 7 cas, un usage abusif dans 1 cas et aucun cas de dépendance à la Lamaline® n'était rapporté. On

retrouve un traitement par TSO pour 6 des 9 sujets et 1 dépendance alcoolique. Sept des 9 sujets interrogés et déclarant consommer Lamaline® présentaient des antécédents de consommation de produits illicites : il s'agissait de cannabis et d'héroïne. L'effet recherché était un effet positif dans 7 cas et un effet correcteur ou substitutif dans 2 cas. Aucun des 9 sujets n'avait augmenté la dose durant les 6 derniers mois et 2 sujets avaient ressenti une souffrance à l'arrêt parmi les 8 sujets ayant déjà tenté un arrêt. Les durées de prise de Lamaline® étaient précisées pour 5 des 9 sujets : elles étaient comprises entre 1 et 5 ans.

Entre 2013 et 2015, l'enquête OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) a rapporté un total de 4 fiches avec Lamaline®, concernant 2 femmes et 2 hommes. L'âge moyen des 4 sujets est de 66,0 ans ± 11,63 (âges extrêmes 52 et 79 ans). La forme gélule était consommée par 3 sujets et la forme suppositoire par 2 sujets ; 1 sujet consommant à la fois les deux formes galéniques de Lamaline®. Le type d'usage était un usage simple dans 1 cas, un usage abusif dans 1 cas et une dépendance à la Lamaline® était rapportée pour les 2 cas restants. On ne retrouve de traitement par TSO pour aucun des 4 sujets mais 1 dépendance alcoolique. Un seul des 4 sujets interrogés et déclarant consommer Lamaline® présentait des antécédents de consommation de produits illicites (héroïne). Un seul sujet avait augmenté la dose durant les 6 derniers mois parmi les 3 sujets pour lesquels ce type d'information était connu et le seul sujet, dont on sait qu'il a tenté un arrêt, avait ressenti une souffrance à l'arrêt. Les durées de prise de Lamaline® étaient précisées pour 3 des 4 sujets : moins d'un an, 2 ans et 5 ans. Enfin, des antécédents psychiatriques étaient retrouvés pour 3 des 4 sujets consommant de la Lamaline® : 1 avec des troubles anxio-dépressifs, 1 avec des troubles de la personnalité et 1 avec des troubles psychiatriques « autres » sans plus de précision.

Par ailleurs, trois cas de décès au total ont été rapportés avec Lamaline® sur la période d'étude : 1 dans un contexte d'abus à visée thérapeutique antalgique et 2 dans un contexte d'intoxication volontaire (dont 1 très à distance de l'intoxication).

#### **4.2 IZALGI®**

Les 5 cas retenus ont tous été signalés en 2016 (début de la commercialisation en mai 2015). Ils comprennent respectivement 3 cas avec consommation problématique (1 cas abus et/ou dépendance et 2 cas de mésusage) et 2 cas d'IMV/TS.

Izalgi® est soumis à un Plan de Gestion des Risques (PGR) suite aux risques identifiés d'overdose (hépatotoxicité induite par le paracétamol), de dépendance et de syndrome de sevrage mais aussi par rapport aux risques potentiels importants d'utilisation hors AMM et d'erreur en cas de switch entre les 2 formes gélules, c'est-à-dire de Lamaline® vers Izalgi®. Des actions de minimisation des risques ont été mises en place avec une DHPC (Direct Healthcare Professionals Communication) et une étude observationnelle dans les conditions réelles d'utilisation a également été réalisée.

Les résultats 2015 des enquêtes annuelles du réseau des CEIP telles que OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicatrices d'Abus Possible), OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) et OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) ne rapportent pas de données concernant Izalgi®.

#### **Conclusions et propositions du rapporteur**

La confirmation du potentiel d'abus et de dépendance, par rapport à l'enquête précédente, des spécialités à base de poudre d'opium ainsi que les risques de surdosage avec ces substances sont à l'origine des propositions suivantes :

- La mise en place d'une information aux professionnels de santé et aux patients comprenant :
  - un rappel du risque d'abus et de dépendance ;
  - une modification du RCP avec mise en garde concernant la prescription chez les sujets de 50 ans avec antécédents d'abus ;
  - un rappel de la mise en garde liée à l'utilisation de plusieurs spécialités contenant du paracétamol (mise en jeu du pronostic vital en cas de surdosage) ;
- La poursuite du suivi national d'addictovigilance avec :
  - évaluation du profil des patients (spécialités, âge, recherche d'effets positifs, etc.) ;
  - surveillance du détournement de la voie d'administration.

#### **Discussion**

Le risque de complications hépatiques dû au paracétamol (1 cas de décès a été signalé hors IMV/TS) et le

risque majoré de détournement avec Izalgi® est important. Un membre du comité technique précise que ces spécialités à base de poudre d'opium pourraient avoir le statut « stupéfiant » puisqu'elles contiennent de 1 à 3 mg de morphine (soit jusqu'à 10 à 18 mg de morphine par jour). Ces opioïdes ont la puissance d'antalgiques forts alors qu'ils sont considérés comme antalgiques faibles.

Il serait important de recueillir les données de terrain concernant les patients qui consomment Izalgi® durant plusieurs mois ; le pourcentage de durée de prescription supérieure aux 10 jours recommandés dans l'AMM est en effet d'ores et déjà important dans les données EPPM. Si des usages prolongés d'Izalgi® étaient constatés, il serait indispensable de rappeler aux prescripteurs les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que les risques d'abus, dépendance et/ou détournement de ces spécialités et les risques de toxicité associés.

#### **Conclusion du comité technique**

**Le comité technique est favorable aux propositions du rapporteur et souhaite le maintien du suivi national d'addictovigilance des spécialités contenant de la poudre d'opium. Les résultats seront actualisés et une nouvelle mise à jour du rapport est à programmer en comité technique des CEIP.**

**La thématique générale concernant l'abus, la dépendance et le détournement des antalgiques opioïdes sera traitée lors de la commission des stupéfiants et psychotropes de mai 2017.**

<b>2.</b>	<b>Dossiers Thématiques</b>
<b>2.1.</b>	<b>Présentation de l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France (donnée 2012-2015)</b>
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
<p>Les données présentées en comité technique seront mises en ligne dans le rapport « Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France » mis à jour.</p> <p><i>Note post-réunion</i> : ces données sont en ligne sur le site de l'Ansm depuis le 5 avril 2017 <a href="#">cliquer ici</a></p>	

<b>2.</b>	<b>Dossiers Thématiques</b>
<b>2.2.</b>	<b>Présentation des résultats de l'enquête ASOS 2016 (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)</b>
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Bordeaux

### 1. Introduction

ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) est une étude transversale, réalisée chaque année 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.

### 2. Résultats

En 2016, on note une légère augmentation du nombre pharmacies participant à l'enquête (212, taux de participation : 14,1 % vs 12,8 % en 2015) et du nombre de patients inclus (599 patients vs 537 en 2015). Le nombre moyen de patients est de 2,8 par pharmacie par semaine.

L'âge moyen des patients est de 65,9 ans (9-100 ans) et 37,9 % ont 75 ans ou plus. Les femmes représentent 56,1 % des patients.

Les ordonnances sont conformes en grande majorité : ordonnance sécurisée (92,9 %), posologie en toutes lettres (91,4 %), carré de sécurité rempli (90,7 %), espace étroit entre la dernière ligne et la signature (67,0 %).

Les prescripteurs sont des médecins libéraux généralistes (81,9 %) et des hospitaliers (17,9 %), aucune prescription n'émane de médecin en CSAPA<sup>7</sup>. Les autres spécialistes (18,1 %) sont des oncologues (32,0 % vs 37,8 % en 2015), des rhumatologues (11,6 % vs 9,2 %), des chirurgiens (10,7 % vs 13,3 %), des pneumologues (7,8 % vs 5,1 %) ou autres (37,9 %).

Les médicaments les plus prescrits sont : Durogésic® (20,5 %), Skénan® (18,0 %), Oxycontin® avec oxycodone LP et génériques (17,8 %), Actiskénan® (17,3 %) et Oxynorm® avec Oxynormoro® (15,5 %). Ce classement est stable par rapport à 2015.

Il s'agit d'un nouveau traitement dans 19,8 % des cas et d'un traitement de plus d'1 an dans 44,7 % des cas.

La douleur est chronique (64,1 %), aiguë (21,9 %), les deux (2,5 %), liée à des soins locaux dans 7,5 % des cas. La douleur est soulagée dans 77,1 % des cas renseignés de cet item.

L'indication est en rhumatologie (35,2 % vs 33,9 % en 2015), en oncologie (26,4 % vs 31,9 %), en neurologie (13,6 % vs 11,2 %) ; il s'agit d'une autre indication dans 24,8 % des cas ou d'une double indication pour 9 cas.

#### Prescriptions par médicament et par indication :

- *Fentanyl*

<sup>7</sup> Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

- fentanyl à longue durée d'action pour 197 patients, prescrit dans une indication en rhumatologie (43,5 % vs 33,9 % en 2015), en cancérologie (33,9 % vs 40,5 %), en neurologie (9,7 % vs 14,7 %) ou une autre indication (12,9 %).

- fentanyl à action rapide pour 26 patients dont 16 ont au moins un critère de prescription hors AMM (hors indication cancer et/ou pas de traitement de fond et/ou nombre de prise supérieur à 4 par jour).

- *Oxycodone*

Le nombre de patients traités par oxycodone est multiplié par trois en 7 ans. Les indications sont les suivantes : rhumatologiques (35,8 %), cancérologiques (29,1 %), neurologiques (14,2 %), autres (23,1 %).

- *Autres antalgiques associés*

62,8 % des patients ont reçu un autre médicament pour traiter la douleur dont le paracétamol (49,9 %), un AINS<sup>8</sup> (10,9 %), la prégabaline (9,8 %) et le tramadol (6,2 %).

### 3. Discussion

Pour rappel, des recommandations ont été publiées par la SFETD<sup>9</sup> en 2016 sur les opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Un renvoi à partir du site de la HAS, davantage consulté par les médecins permettrait une meilleure communication auprès des professionnels de santé.

Les CEIP pourraient rapidement mettre en place, par e-learning, une communication auprès des médecins généralistes, cancérologues et rhumatologues sur les bonnes pratiques de prescription des opioïdes et leurs risques associés. Ces « formations » seraient accompagnées d'un message d'information de l'Ansm.

Il est cependant à noter une augmentation de la couverture des patients traités par opiacés dans le cadre de l'AMM.

Une séance de formation pourrait aussi être organisée dans le cadre d'un congrès de médecine générale.

#### **Conclusion du rapporteur**

La morphine reste l'antalgique stupéfiant le plus prescrit, suivi par l'oxycodone (en croissance depuis plusieurs années). Le fentanyl reste en 3<sup>ème</sup> position, aussi bien dans les indications en cancérologie qu'en rhumatologie.

Les indications rhumatologiques restent majoritaires quel que soit le médicament (morphine majoritairement prescrite), et les indications « autres » sont toujours en progression, notamment avec la morphine.

La proportion des indications cancérologiques a nettement diminué et a atteint sa valeur la plus basse observée au cours des 10 dernières années. Dans cette indication, l'oxycodone garde la première place.

On note la persistance des prescriptions hors AMM de fentanyl d'action rapide malgré un effectif faible ; du fait du coût non négligeable que cela représente, l'assurance maladie pourrait être sollicitée car 30 000 patients sont concernés.

Le nombre de patients sous oxycodone est croissant depuis plusieurs années avec des indications rhumatologiques qui deviennent majoritaires.

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

**Le Comité technique remercie les membres du CEIP de Bordeaux et les participants à cette enquête unique en France. Le CEIP de Bordeaux propose de réaliser l'enquête ASOS 2017.**

---

<sup>8</sup> Anti-inflammatoire non stéroïdien

<sup>9</sup> Société Française d'Evaluation et de Traitement de la Douleur