

CT022018023

17/05/2018

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 — CT022018023

Séance du 17 mai 2018

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 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-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Louise CARTON	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	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"/>
Anaïs SERRE	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pauline BARBEROT	Interne CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne BATISSE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bernard FAUCONNEAU	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent/excuse
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"/>
Émilie JOUANJUS	Invité CEIP-A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

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

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

Aldine FABREGUETTES	Chef d'Équipe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luciano AMATO	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Roxane CADINOT	stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Natasa SEKULIC	stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Catherine DEGUINES	Chef d'Équipe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 17 mai 2018.

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
CAPT	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
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 Adoption du compte-rendu de la séance précédente	Pour information
2.	Dossiers Produits — Substances (National)	
2.1	Présentation des résultats intermédiaires (données 2017) suite à la mise à jour de l'enquête officielle d'addictovigilance renfermant de la codéine en association avec du paracétamol (PARACOD)	Pour avis
2.2	Présentation des résultats suite à la mise à jour du suivi national d'addictovigilance des spécialités renfermant du MEOPA	Pour avis
2.3	Présentation des données d'addictovigilance des spécialités renfermant du protoxyde d'azote	Pour avis
2.4	Présentation des résultats suite à la mise à jour de l'enquête officielle d'addictovigilance du BUCCOLAM® (midazolam)	Pour avis

Déroulement de la séance

1.	Adoption du compte-rendu de la séance précédente
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (NEURO) Équipe Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants
<p><u>Note post-réunion :</u></p> <p>* Après avoir été mis à disposition à tous les CEIP-A le 14 mai 2018 sur la plateforme Agora, le 18 mai 2018 par mail, pour relecture et validation, et à nouveau par mail le 29 juin 2018 (après modifications de la partie concernant les interventions de la Direction de la Surveillance), le compte-rendu du comité technique des CEIP-A du 11 janvier 2018 a été adopté le 6 juillet 2018.</p> <p>* Le compte-rendu des cas marquants (CM uniquement) présentés par téléphone le 22 mars 2018 a été envoyé à tous les CEIP-A par mail le 18 mai 2018 pour validation. Il a été adopté le 24 mai 2018.</p>	

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.1.	Présentation des résultats intermédiaires (données 2017) suite à la mise à jour de l'enquête officielle d'addictovigilance renfermant de la codéine en association avec du paracétamol (PARACOD)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	CEIP-A de Paris

1. Introduction

Ces données intermédiaires visent à évaluer l'impact de la réglementation intervenue par arrêté du 12 juillet 2017, mise en place en raison de l'usage détourné des spécialités PARACOD (codéine en association avec le paracétamol). Dorénavant, les patients ne peuvent obtenir de médicament à base de codéine, de dextrométhorphanne, d'éthylmorphine ou de noscapine que sur prescription médicale.

2. Résultats

a. Chiffres de vente et remboursement

Les remboursements des quatre principales spécialités (Codoliprane®, Dafalgan Codéine®, Klipal Codéine® et Antarène codéine®) restent stables.

Les ventes des différentes spécialités de génériques ont quant à elles diminuées. Les ventes des quatre principales spécialités princeps (Dafalgan Codéine®, Codoliprane®, Klipal Codéine® et Prontalgine®) chutent également de façon importante. Le Klipal Codéine® enregistre une baisse plus importante pour le faible dosage que pour le fort dosage qui a toujours été sur la Liste I des substances vénéneuses.

b. Cas rapportés au réseau d'addictovigilance et aux laboratoires

Ce sont 131 signalements qui ont été rapportés, dont 75 notifications spontanées (NotS), 33 « Divers Autres Signaux » (DivAS), 19 cas de mésusage et 4 cas de céphalées chroniques par abus médicamenteux.

Les NotS, dont 81,4 % proviennent du réseau des centres d'addictovigilance, font apparaître une prédominance féminine parmi les utilisateurs, avec un âge moyen de 39 ans. Le Codoliprane® reste en tête des médicaments consommés, malgré une légère baisse des NotS entre les premier et deuxième semestres 2017. En revanche, les NotS relatives à la Prontalgine® en provenance des laboratoires augmentent. Elles font état de syndromes de sevrages apparus entre juillet et septembre 2017.

c. Autres données

La base de données de Drogues Info Service fait apparaître un pic de demandes d'informations en juillet 2017. L'âge moyen des appelants a augmenté avec l'entrée en vigueur de la réglementation (37 ans *versus* 30 ans avant l'arrêté). La proportion des appels au sujet du « Purple Drank » a chuté de 24 % à 4 %. Les demandes d'information sur le syndrome de sevrage et les demandes de prise en charge ont en revanche augmenté à partir de juillet 2017. Enfin, les appels concernent principalement le Codoliprane® (82 %), le Dafalgan Codéine® étant moins représentés (7 %).

3. Conclusion et propositions du rapporteur

Les données relatives au premier semestre 2018 permettront de voir si l'évolution de la réglementation a généré des sevrages, ou des reports vers des substances sans codéine. Le rapport final sera présenté en comité technique en novembre 2018 et fournira des renseignements sur les données de ventes, les

résultats OSIAP¹, et sur l'étude de la base de données de Drogues Info Service. Les résultats de l'étude PARACOD en ligne (étude en cours mise en place par le CEIP-A de Paris) et diffusée auprès des professionnels de santé seront également connus.

Discussion du Comité technique

Le rapporteur remarque que l'évolution de la réglementation n'a pas généré d'afflux de notifications ni de difficultés particulières. Le président du comité technique le confirme et précise que de telles mesures réglementaires peuvent impacter les pratiques, sans forcément générer de problèmes majeurs.

L'ANSM confirme que, malgré le grief initial relatif à l'insuffisante préparation à cette mesure, la prise en charge des patients n'a pas connu de difficultés majeures, ce qui constitue un élément positif.

Le président du comité technique jugerait intéressant de connaître l'impact de la mesure chez les patients dépendants aux opiacés, notamment en termes de consommation de méthadone ou de buprénorphine haut dosage.

Un membre du comité technique relève que l'interrogation porte principalement sur le report des patients qui utilisaient des spécialités PARACOD sans prescription.

Un membre du comité technique s'interroge en outre sur les consommateurs actuels de Prontalgine®, cette spécialité n'étant pas remboursée et étant accessible uniquement sur prescription. Le rapporteur estime qu'il s'agit essentiellement de patients migraineux ayant indiqué que seule cette spécialité les soulageait. Le sondage réalisé auprès des médecins fournira davantage de précisions sur ce point.

Conclusion du Comité technique

Les données mises à jour lors d'un prochain comité technique permettront d'évaluer les résultats un an après la modification réglementaire des spécialités à base de codéine, dextrométhorphan, éthylmorphine et noscapine.

La présentation du rapport final est ainsi programmée pour le comité technique des CEIP-A du 22 novembre 2018.

¹ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.2	Présentation des résultats suite à la mise à jour du suivi national d'addictovigilance des spécialités renfermant du MEOPA
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 Nantes

1. Introduction

Quatre laboratoires disposent d'une AMM et commercialisent le MEOPA. Ce médicament est inscrit sur la Liste I des substances vénéneuses, mais suit également une partie de la réglementation des stupéfiants, à savoir le stockage sécurisé et l'obligation de déclaration des vols et détournements. Son usage était initialement réservé à l'usage hospitalier. En 2009, l'AMM a été modifiée pour permettre une délivrance pour usage professionnel (sortie de la réserve hospitalière), moyennant un prérequis de formation et un PGR (Plan de Gestion des Risques). La surveillance de pharmacovigilance et d'addictovigilance a été renforcée par un suivi national. Les laboratoires doivent également assurer une traçabilité de la distribution, de la récupération et de l'utilisation du gaz. Des plans de formation à destination des professionnels de santé ont été mis en place, ainsi qu'un document destiné aux patients.

Les trois premiers bilans mettaient en évidence des cas de dépendance survenant à l'hôpital, avec un mésusage important, ou des effets indésirables à la suite d'une utilisation très importante et prolongée du gaz et dans des situations graves. Une prévalence élevée des sujets drépanocytaires est également constatée. Les cas des CEIP-A ont permis de préciser que ces pharmacodépendances graves concernaient principalement des personnes jeunes ayant une très forte préoccupation pour leur consommation et affichant un grand comportement de transgression pour obtenir le médicament.

Le dernier bilan mettait en évidence une augmentation du nombre de cas et des quantités consommées, en hôpital comme en ville. Afin d'obtenir des informations plus précises, l'étude PHEDRE (PHarmacodépendance Et DREpanocytose) a été lancée, ainsi qu'une EPP (Evaluation des Pratiques Professionnelles) et une étude en pédodontie. Enfin, le dernier rapport MEOPA faisant apparaître de nombreux cas impliquant du protoxyde d'azote pur, il a été décidé de traiter ce dernier séparément dans la mise à jour portant sur la période septembre 2016/décembre 2017.

2. Résultats du suivi d'addictovigilance (période septembre 2016 à décembre 2017)

a. Chiffres de vente

Les ventes de MEOPA augmentent à l'hôpital comme en ville. A l'hôpital, les ventes sont toujours nettement supérieures aux quantités de MEOPA vendues en ville. Les ventes en ville semblent s'accroître depuis 2017 avec une hausse de près de 25 % vers les dentistes et de plus de 120 % vers les médecins de ville.

En ville, la répartition par spécialité fait apparaître une hausse constante et importante en 2017 pour la ligne « autre dont HAD ». Un travail devra être mené pour mieux caractériser cette ligne, les HAD (Hospitalisation A Domicile) n'étant jusqu'à présent pas comptabilisées parmi les ventes en ville.

Les données de vente des 3 laboratoires sur 4 ne sont pas disponibles sous ce format, il n'est donc pas possible de conclure sur les disparités observées entre spécialités et entre régions.

b. Cas rapportés au réseau d'addictovigilance et aux laboratoires

Huit cas d'abus et de dépendance ont été observés, dont 4 provenant des CEIP-A et 4 des laboratoires. Ils présentaient les mêmes caractéristiques que dans les bilans précédents.

Concernant les effets indésirables liés à une consommation prolongée, 5 cas ont été rapportés dont 4 français.

Copyright et clause de confidentialité

Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance — CT022018023

Au total, 12 cas français plus un DivAS (Divers Autres Signaux) ont été rapportés sur la période d'étude. Une tendance à la hausse est constatée même si elle porte sur un nombre restreint. Parmi ces cas, 4 cas concernent une administration à l'hôpital et 4 cas une administration en ambulatoire sans que l'on sache s'il s'agit d'un cadre d'HAD. Un cas rapporte un détournement par un professionnel de santé. Il est à noter que 4 cas concernaient des patients drépanocytaires.

c. Données de la littérature et autres données d'intérêt

Quatre publications font état de conséquences somatiques graves, liées à une exposition prolongée. Une enquête de pharmacovigilance est en cours pour évaluer une potentielle interaction entre méthotrexate et protoxyde d'azote : cette donnée est essentielle à la sélection des cas d'addictovigilance, l'interprétation des cas de troubles neurologiques ou myélopathies, traduisant classiquement une utilisation prolongée de MEOPA, devra être précisément monitorée.

Les données de « clinical trials » indiquent 24 études, dont 15 françaises, pour le protoxyde d'azote dans la douleur.

Les premières conclusions de l'étude PHEDRE devraient quant à elles pouvoir être présentées dans le cadre du prochain rapport.

Par ailleurs, les dentistes nantais ont obtenu en 2017 un financement sur appel d'offres ANSM pour rechercher les effets ressentis du MEOPA chez les enfants en soins dentaires.

Enfin, l'EPP nantais sera renouvelé en début d'année 2019.

3. Conclusion et propositions du rapporteur

Le rapporteur souligne la nécessité de :

- **poursuivre le suivi et en harmoniser les modalités ;**
- **renforcer la surveillance hors de l'hôpital en demandant une uniformisation des données afin :**
 - * **d'évaluer les données de ventes par spécialité : il est nécessaire d'avoir la même classification pour chaque laboratoire ;**
 - * **de clarifier la ligne « autres dont HAD » ;**
 - * **d'expliquer les disparités régionales (données de ventes globales et par spécialités) ;**
- **suivre les résultats de l'enquête de pharmacovigilance portant sur l'interaction entre protoxyde d'azote et méthotrexate : cette donnée est essentielle à la sélection des cas ; enrichir le prochain rapport des données de l'étude PHEDRE et de l'EPP nantais de 2019.**

Discussion du Comité technique

Un membre du comité technique relève que l'enquête rétrocession, historiquement, n'inclut pas les HAD de l'hôpital. En revanche, des HAD privées, avec ou sans PUI (Pharmacie d'Usage Intérieur), peuvent également être mises en place, ce qui pourrait correspondre à cette ligne « autres dont HAD ».

Le rapporteur relève toutefois que cette ligne mérite d'être clarifiée. La part d'HAD au sein de la catégorie « autres », par exemple, n'est pas connue.

Le président du comité technique constate qu'au-delà de l'augmentation des ventes, un grand motif d'inquiétude réside dans la probable sous-notification des cas.

Le rapporteur précise que le potentiel d'abus de ce gaz est bien connu. Il s'agit d'un médicament sans alternative réelle, présentant donc un rapport bénéfice/risque très positif. En revanche, au vu des cas de mésusage signalés et du manque de clarté de la catégorie « autres utilisations », un maintien du suivi semble s'imposer. L'EPP nantais a ainsi mis en évidence la méconnaissance, par les équipes, du statut de médicament et de l'application de la réglementation relative aux stupéfiants.

Le président du comité technique estimerait nécessaire de sensibiliser les professionnels de santé au niveau national.

Le rapporteur abonde en ce sens, et souhaiterait également savoir combien d'utilisateurs sont à l'origine des augmentations de commandes constatées. Il paraîtrait donc particulièrement intéressant de rédiger une fiche harmonisée, que les laboratoires rempliraient, afin d'obtenir des éléments clairs sur la répartition régionale et l'évolution des ventes. Par ailleurs, il pourrait être possible d'interroger les CHU sur les formations ou informations offertes aux médecins. Les circuits de distribution du MEOPA sont en effet très hétérogènes, certains services hospitaliers commandant par exemple directement aux laboratoires, sans en

informer le pharmacien.

Conclusions et avis du Comité technique

Le Comité s'accorde pour valider les propositions du rapporteur, en y ajoutant la demande adressée aux CHU sur les formations offertes aux médecins quant à l'utilisation du MEOPA.

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.3	Présentation des données d'addictovigilance des spécialités renfermant du protoxyde d'azote
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 Nantes

1. Introduction

Le protoxyde d'azote pur est disponible en France sous deux formes :

- A usage médical, il s'agit d'un adjuvant en anesthésie générale et en analgésie au bloc opératoire ou en salle de travail, utilisé en mélange avec l'oxygène, inscrit sur Liste I et réservé à l'usage hospitalier.
- ce même gaz est utilisé comme gaz propulseur, où il se retrouve alors dans les cartouches/capsules pour siphons à crème chantilly ou les aérosols prêts à l'emploi. Il est également utilisé dans les bombes nettoyantes pour matériel informatique. Il peut être utilisé comme agent comburant dans l'industrie. Il est alors utilisé pur, et disponible en vente libre, en supermarché, sur Internet, ou en magasins spécialisés.

Les rapports de 2013 et 2016 sur le MEOPA traitaient déjà du protoxyde d'azote comme présentant un potentiel d'abus et de dépendance. Cinq NotS et 4 DivAS avaient été recensées en 2013, contre 9 NotS et 9 DivAS en 2016. Cette utilisation concernait principalement des jeunes adultes, dans un contexte festif ou récréatif, en particulier en milieu étudiant. L'utilisation de cartouches pour siphon à chantilly, *via* un ballon, était notamment rapportée, tout comme l'existence de « bars à proto ».

En 2016, des conséquences graves sur la santé ont été constatées, avec deux cas de dépendance et un cas de décès. En début d'année 2018, un cas de myélite cervicale aiguë a été notifié à la suite d'une consommation quotidienne de protoxyde d'azote pur. A la suite de ces cas marquants, l'Ansm a souhaité un bilan officiel d'addictovigilance.

En ce qui concerne les modalités d'utilisation du protoxyde d'azote en usage récréatif, le rapporteur précise que le gaz était initialement recueilli dans un ballon, à partir des siphons à chantilly. L'utilisation de « crackers » s'est depuis développée sur Internet, sur des sites spécialisés.

Les principaux effets recherchés par les usagers sont l'euphorie, l'hilarité et la distorsion des perceptions.

2. Résultats

a. Cas rapportés au réseau d'addictovigilance (période septembre 2016 à décembre 2017)

Onze notifications spontanées ont été signalées entre septembre 2016 et décembre 2017, concernant 8 hommes et 3 femmes, âgées pour 9 d'entre eux de 18 à 26 ans. Lorsqu'elle est renseignée, la forme du protoxyde d'azote consommé est toujours du protoxyde d'azote non médicinal, contenu dans les cartouches/capsules disponibles en vente libre. Le contexte de consommation est majoritairement festif, 2 cas ont évolué vers la dépendance. Un cas de recherche d'antalgie ou d'anxiolyse et un cas de *craving* ont également été rapportés. Le gaz était associé à d'autres substances psychoactives dans deux tiers des cas.

Des conséquences graves sur la santé sont rapportées, dont deux cas de conséquences psychiques (une attaque de panique et des idées suicidaires), et sept cas de conséquences physiques, essentiellement de nature cardiaque ou liées à un déficit de vitamine B12. Un décès a été rapporté dans un contexte de polyconsommation pour lequel le rôle du protoxyde d'azote est suspecté, mais pas démontré.

b. Données de la littérature et autres données d'intérêt

Quatre cas de consommation de protoxyde d'azote pur ressortent de la base « pubmed », concernant des adolescents et des jeunes adultes. Un suicide a été rapporté chez un jeune de 17 ans ayant consommé uniquement du protoxyde d'azote. Des conséquences somatiques graves ont été notifiées, à savoir une dégénérescence combinée de la moelle, une myélopathie associées à un déficit en vitamine B12 et un infarctus du myocarde (protoxyde d'azote associée à des médicaments antinaupathiques).

3. Conclusion et propositions du rapporteur

Il apparaît que l'utilisation de protoxyde d'azote concerne surtout une utilisation festive et récréative par de jeunes usagers. Il s'agit soit de polyconsommateurs, soit de jeunes usagers pour lesquels le gaz constitue la première substance psychoactive utilisée associée ou non à de l'alcool.

En France, le protoxyde d'azote est disponible dans les bouteilles utilisées dans les blocs opératoires par les professionnels de santé, il est alors inscrit sur Liste I et réservé à l'usage hospitalier ou par acquisition, notamment de cartouches/capsules pour siphon à chantilly, en vente libre. L'accessibilité en vente libre de cette substance, alors que cette même substance peut être le seul constituant d'un médicament inscrit sur la Liste I des substances vénéneuses, constitue le paradoxe du protoxyde d'azote.

Dans le présent rapport, lorsque l'information est disponible, les consommations de protoxyde d'azote pur proviennent toujours de sa commercialisation en vente libre ou sur Internet,

Dans ce contexte, il est proposé :

- **d'ouvrir une enquête d'addictovigilance afin d'obtenir des données des laboratoires sur les cas d'abus, de dépendance, de détournement et de vols de bouteilles ;**
- **d'évaluer la consommation auprès des étudiants grâce aux enquêtes déjà existantes, mais également grâce à l'étude OCTOPUS (Observatoire des Consommations sur le Terrain, cONnaître les Psychotropes UtiliséS) de Nantes ;**
- **d'informer les professionnels et futurs professionnels de santé des risques d'abus et de dépendance ;**
- **de prendre contact avec l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) pour solliciter les industries proposant le protoxyde d'azote à des fins culinaires et étudier la possibilité d'utiliser un autre gaz dénué d'effets psychoactifs.**

Discussion du Comité technique

Un membre du comité technique souhaite savoir si l'acquisition de protoxyde d'azote est soumise à des restrictions de volume, notamment dans les supermarchés.

Le rapporteur répond par la négative.

Le président du comité technique jugerait étonnant que l'ANSES et le ministère de la Santé n'aient pas d'information sur la vente ou la location de bouteilles de gaz.

Le rapporteur en convient, d'où la volonté de se rapprocher de l'ANSES pour obtenir des informations plus précises.

Un membre du comité technique signale d'ailleurs s'être entretenu récemment avec la directrice de l'ANSES et lui avoir demandé que les appels d'addictovigilance réceptionnés dans les CAP soient transmis aux CEIP-A. Il souhaite par ailleurs obtenir des informations sur les décès signalés.

Le président du comité technique constate que les propositions du rapporteur n'incluent pas un suivi auprès des industriels produisant du protoxyde d'azote médical.

Le rapporteur précise qu'il souhaiterait obtenir des précisions sur les cas d'abus, de dépendance et de détournement du protoxyde d'azote pur médical. En revanche, les données de vente ne semblent pas indispensables.

L'ANSM précise que, depuis 2016, trois déclarations de vols de bouteilles de protoxyde d'azote ont été enregistrées dans des hôpitaux.

Le président du comité technique soulève la possibilité de communiquer à nouveau aux hôpitaux sur la nécessité de déclarer ces vols.

Copyright et clause de confidentialité

Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la
Pharmacodépendance-Addictovigilance — CT022018023

L'ANSM indique par ailleurs que, si les cas impliquant du protoxyde d'azote sont demandés aux CAP/TV, ils seront probablement disponibles d'ici un an. Cette requête leur avait été faite en 2007. Elle pourra être renouvelée, pour le protoxyde d'azote seul.

Le rapporteur souhaite savoir si la demande consistant à solliciter les industries afin qu'elles envisagent l'utilisation d'un autre gaz que le protoxyde d'azote dans leurs produits semble réalisable.

L'ANSM transmettra effectivement cette problématique à l'ANSES afin qu'elle porte ce sujet.

De plus, pour information, l'origine des « crackers » devra être recherchée par le CEIP-A de Nantes.

Conclusions et avis du Comité technique

Le Comité s'accorde pour appliquer les propositions du rapporteur. De plus, l'Ansm va solliciter l'Anses afin de récupérer l'ensemble des cas rapportés aux centres Anti-Poison relatifs au protoxyde d'azote seul.

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.4	Présentation des résultats suite à la mise à jour de l'enquête officielle d'addictovigilance du BUCCOLAM® (midazolam)
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 Bordeaux

1. Introduction

BUCCOLAM® est une solution buccale de chlorhydrate de midazolam, indiquée dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez l'enfant (de 3 mois à 17 ans). BUCCOLAM® a été commercialisé en 2012. BUCCOLAM® est inscrit sur la Liste I des substances vénéneuses et suit une partie de la réglementation des stupéfiants, à savoir une prescription sur ordonnance sécurisée obligatoire. Sa prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie ; le renouvellement n'étant pas restreint. Pour les nourrissons de 3 à 6 mois, l'administration doit avoir lieu en milieu hospitalier. Le médicament peut être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire.

La mise sur le marché du BUCCOLAM® a été accompagnée par la mise en place d'un plan de gestion des risques européen, en particulier les risques d'abus et de détournement et de mauvaise utilisation de la seringue, et d'un plan de minimisation des risques avec la mise à disposition de documents de réduction des risques destinés aux praticiens et d'un carnet de suivi destiné aux patients.

En décembre 2011, la Commission des Stupéfiants et des psychotropes a demandé les mesures suivantes : l'élaboration de recommandations de prescription et de délivrance et une mise à disposition pour trousse d'urgence. L'ajout d'un colorant pour prévenir la soumission chimique et la mise à disposition d'un conditionnement unitaire ont également été demandés mais ces mesures n'ont pas été prévues par le laboratoire (l'amertume du médicament pouvant prévenir d'un risque de soumission chimique).

La dernière enquête d'addictovigilance a été présentée en septembre 2014. On observe depuis une augmentation des chiffres de vente du médicament, ce qui a motivé la mise à jour de ce rapport.

2. Résultats

a. Cas rapportés au réseau d'addictovigilance

Un cas d'abus de BUCCOLAM® est rapporté dans les notifications spontanées (NotS). Il s'agit d'un cas de consommation de la totalité de BUCCOLAM® en dehors de tout contexte de crise d'épilepsie obtenu par prescription en cas de crise prolongée par un adulte.

Huit cas impliquant du midazolam pour voie injectable (donc *a priori*, pas du BUCCOLAM®) ont été rapportés, ainsi que deux cas impliquant une spécialité non connue de midazolam. Le premier concernait un polytoxicomane s'étant injecté du midazolam acheté au marché noir, et le second, un interne en anesthésie consommant de façon hebdomadaire du midazolam en intraveineuse, en alternance avec du propofol.

À l'échelle européenne, un cas suisse d'euphorie sans notion d'addiction a été rapporté, ainsi qu'un cas du laboratoire concernant une femme décédée après avoir consommé de l'oxycodone par voie intraveineuse dont les effets ont potentiellement été aggravés par du midazolam.

b. Outils du réseau d'addictovigilance

Copyright et clause de confidentialité

Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance — CT022018023

On ne retrouve aucune mention de BUCCOLAM® dans les enquêtes OPPIDUM, OPEMA et soumission chimique.

Un signalement hors enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) a été déclaré concernant une personne ayant présenté une ordonnance non sécurisée et falsifiée.

Un cas est rapporté dans l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances). Trois cas sont rapportés dans l'enquête DTA (Décès Toxiques par Antalgiques). Il n'y a pas de mention de spécialités, mais il semblerait que ce soit du midazolam par voie injectable.

c. Prescriptions hors AMM et erreurs médicamenteuses

La base nationale de pharmacovigilance recense six cas, dont trois cas chez des adultes, à savoir le cas d'abus déjà cité, un homme vivant en foyer et un usage hors AMM justifié par le médecin auprès du médecin-conseil. Les trois cas concernant des enfants correspondaient à deux cas de prémédication d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) sous sédation et un cas d'administration par voie rectale à l'hôpital.

Le laboratoire fait état de 22 cas, dont 19 adultes, incluant 9 cas chez des autistes ou des handicapés, et 3 enfants (une prémédication pour anesthésie, une posologie inadaptée, et une administration pour des convulsions d'origine non épileptique).

d. Données de ventes et de remboursements

Les ventes en officine augmentent de façon importante, avec toutefois un fléchissement en 2017. En revanche, les remboursements poursuivent leur progression. Les ventes à l'hôpital connaissent quant à elles une forte augmentation en 2017. Un travail devra être mené avec le CHU de Bordeaux pour tenter d'expliquer cette évolution, qui pourrait être liée à une utilisation en soins palliatifs ou en hospitalisation à domicile (HAD).

e. Résultats du laboratoire

La majorité des malades disposent d'une prescription délivrée par un spécialiste hospitalier, à raison de 1,2 délivrance par malade par quadrimestre ; 14,4 % des traitements sont initiés par des médecins généralistes, sur demande d'un spécialiste ou en raison d'un faible nombre de spécialistes sur certains territoires.

Un peu plus de 10 % des patients recevant du BUCCOLAM® ont plus de 18 ans, cette proportion atteignant 28,7 % pour les prescriptions faites par les neurologues.

3. Conclusion et propositions du rapporteur

Un premier cas d'abus a été constaté, ainsi que des signaux de l'enquête OSIAP. La primo-prescription par les médecins généralistes augmente légèrement, tandis que la prescription hors AMM perdure, notamment chez les neurologues.

Il est proposé de poursuivre la surveillance du risque d'addiction lié à ce médicament, son usage hors AMM, et sa primo-prescription par les généralistes. Dans ce cadre, il s'agirait de :

- rappeler aux professionnels de santé les conditions de prescription et délivrance du produit ;
- demander au laboratoire de poursuivre l'étude en ville ;
- obtenir des données supplémentaires sur les PUI (Pharmacie d'Usage Intérieur), et l'usage professionnel ;
- enquêter auprès des neurologues à propos des prescriptions chez l'adulte ;
- effectuer une étude auprès des PUI voire des HAD ;
- dresser un bilan du traitement de la crise convulsive et le traitement de fond de l'épilepsie chez l'enfant.

Discussion du Comité technique

Le président du comité technique jugerait important d'obtenir des précisions sur les usages du BUCCOLAM® hors AMM, qu'il s'agisse des utilisations chez l'adulte, des prescriptions pour des crises non épileptiques, ou des primo-prescriptions par des médecins généralistes.

Le rapporteur explique qu'au-delà des cas rapportés par le laboratoire, l'étude réalisée auprès des pharmacies d'officine ne permet pas nécessairement de connaître les indications visées. Une publication

scientifique semble également montrer que les dentistes se montrent intéressés par ce médicament (pas en France).

Le président du comité technique souhaite savoir pourquoi un rappel aux professionnels de santé et aux pharmaciens sur les conditions de prescription et de délivrance n'avait pas déjà été effectué à la suite du précédent rapport.

Un membre du comité technique relève que l'étude menée par le laboratoire dans le cadre du PGR ne renseigne pas sur le nombre de patients exposés au médicament.

Le rapporteur confirme qu'il n'est pas possible de déduire le nombre de patients à partir du nombre de boîtes vendues.

Un membre du comité technique note que, dès lors que le produit est dispensé en ville, cette donnée devrait pouvoir être extraite de la base d'Assurance-Maladie. Elle suggère en outre que chaque CEIP-A interroge les épiléptologues, par le biais d'un bref questionnaire, afin qu'ils fournissent des informations cliniques plus qualitatives.

Un membre du comité technique souligne que le circuit du médicament dans le cadre d'une HAD est obscur et qu'il serait important de mieux le connaître. Ces données provenant des PUI, il conviendrait également de demander aux laboratoires quelles ventes ils réalisent directement vers des structures privées, hors PUI.

L'ANSM se renseignera pour savoir s'il est possible de demander aux laboratoires leurs données de ventes hors officine et hors PUI, en précisant la structure concernée.

Conclusions et avis du Comité technique

Le Comité s'accorde pour extraire de la base d'Assurance-Maladie le nombre de patients exposés au BUCCOLAM®, et pour que les CEIP-A interrogent les neurologues (chez l'enfant et l'adulte) sur leur utilisation du produit. Ces informations complémentaires éclaireront le rappel à effectuer (ou non) aux professionnels de santé sur les conditions de prescription et délivrance du médicament. Le laboratoire sera par ailleurs invité à transmettre ses données de ventes directes à des structures privées, hors PUI et officines.