

Compte rendu de séance

CT022013033
28/11/2013
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance
Dr Evelyne FALIP

Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information de la Pharmacodépendance–CT022013033

Séance du 24 octobre 2013 de 10h00 à 17h00 en salle 1&2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Françoise HARAMBURU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amélie DAVELUY	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Danièle DEBRUYNE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christine FOURNIER-CHOMA	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claude BARJOUX	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Régis BORDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques DESCOTES	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth FRAUGER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène PEYRIERE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline VIGNEAU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécile CHEVALLIER	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
François CHAVANT	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Maryse LAPEYRE-MESTRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Anne ROUSSIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Juliana TOURNEBIZE	Invité-CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Evelyne FALIP	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Patrick MAISON	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Florent PERIN-DUREAU	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits Stupéfiants et Psychotropes			
Marie-Anne COURNE	Chef de Pôle	<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"/>
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elena SALAZAR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas GLASSER	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Angélique GANI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Gestion des conflits d'intérêt

Madame FRAUGER n'a pas participé à la présentation et aux délibérations concernant le suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de MEOPA en raison d'une situation de conflit d'intérêt majeur évaluée préalablement à la séance.

Aucune autre situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique des CEIP du 24 octobre 2013.

Points	Sujets abordés	Action :	Avis EU nécessaire avant publication
1.	Introduction		Non
	Compte-rendu du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 11 juillet 2013 (CT022013023)		
2.	Dossiers Produits – Substances (National)		
2.1	Enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de sulfate de morphine	Pour avis	
2.2	Enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base d'oxycodone	Pour avis	
2.3	Suivi national d'addictovigilance des spécialités à base de MEOPA	Pour avis	
3.	Tour de Table		

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Compte-rendu du Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 11 juillet 2013 (CT022013023)
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance/Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance
Note PostCT : le compte-rendu du Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de la séance du 11 juillet 2013 (CT022013023) a été adopté au cours de la séance du Comité technique du 19 décembre 2013.	

Nom du dossier	Enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de sulfate de morphine	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.	
CEIP en charge du dossier	CEIP de Montpellier	
	Critères de passage	
	<i>Retour du réseau des CEIP</i>	
Références documentaires		
Rapport d'expertise et présentation du CEIP de Montpellier		
<u>Présentation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de sulfate de morphine</u>		
1. <u>Introduction</u>		
<p>Depuis le début des années 2000, le réseau d'Addictovigilance (CEIP-A) est régulièrement alerté sur le mésusage des spécialités à base de sulfate de morphine, et en particulier Skénan®, commercialisé en France depuis 1992. Il s'agit d'une forme gélule à libération prolongée indiquée dans les douleurs persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse. Par ailleurs, bien que ne disposant pas d'AMM dans cette indication, les présentations à action prolongée sont parfois utilisées comme traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés (TSO) s'appuyant sur une note d'information de la DGS de juin 1996.</p> <p>En 2009, le centre d'addictovigilance de Montpellier a réalisé une mise à jour du suivi d'addictovigilance sur le détournement et l'abus des spécialités à base de sulfate de morphine commercialisées en France. Cette enquête a permis de confirmer le mésusage du Skénan dans la majorité des cas d'abus, principalement par voie intraveineuse (estimé à 80% au travers des différents outils).</p> <p>Par ailleurs, en septembre 2012, le CEIP-A de Montpellier a réalisé une étude auprès des usagers de Skénan® vus dans les structures de prise en charge des toxicomanes (CSAPA-CAARUD¹). Cette enquête a permis de préciser le profil des usagers. Il s'agit majoritairement d'hommes (79,3%), d'âge médian de 37,5 ans, injecteur de Skénan® dans 93,7% des cas, obtenu illégalement dans 79% des cas.</p>		
2. <u>Méthode</u>		
<p>Les spécialités concernées par ce suivi national sont : Moscontin® (AMM en 1986 pour les comprimés à 10, 30, 60 et 100 mg, en 1994 pour le 200 mg) Sevredol® (AMM en 1992), Skénan® (AMM en 1990 pour les gélules à 10, 30, 60 et 100 mg et 1996 pour le 200 mg pour les gélules à 10, 30, 60 et 100 mg et 1996 pour le 200 mg), Actiskénan® (AMM en 1999), Kapanol® (arrêt de commercialisation en 2009), Oramorph® (AMM en 1994 pour le flacon de 20 ml, 20 mg/1 ml et 1997 pour les unidoses).</p> <p>La période de ce suivi s'étend entre 1996 et fin juin 2013. L'analyse a porté sur les chiffres de vente et d'exposition, les notifications rapportées au réseau d'addictovigilance et aux laboratoires, les outils épidémiologiques du réseau d'addictovigilance, et les données de la littérature.</p>		

¹ CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques chez les Usagers de Drogues

3. Résultats

3.1. Cas notifiés au réseau d'addictovigilance

Sur la période de l'enquête, 867 notifications spontanées (NotS) ont été rapportées au réseau des CEIP, incluant 774 observations d'abus (89,8%) et 88 observations d'utilisation du sulfate de morphine comme traitement de substitution aux opiacés (10,2%). Une comparaison des données de ces deux populations (abuseurs du sulfate de morphine et patients le consommant comme TSO) a été réalisée.

La population totale était composée de 75,6% d'hommes et 24,4% de femmes. La médiane des âges était de 34 ans. Les patients utilisant le sulfate de morphine comme TSO étaient légèrement plus âgés que les abuseurs (37 ans *versus* 34 ans).

La majorité des observations concernait le Skénan® (90,5%). Depuis 1998, le Skénan® est la spécialité contenant du sulfate de morphine la plus représentée dans les NotS, avec une augmentation depuis 2011. Une augmentation du nombre de NotS impliquant l'Actiskénan® est également observée en 2012.

A la date de notification, la durée médiane de consommation du sulfate de morphine était de 3 ans, avec une dose médiane quotidienne de 400 mg et maximale de 3500 mg.

La dose quotidienne médiane n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes de consommateurs mais était significativement plus élevée chez ceux s'administrant le sulfate de morphine par injection intraveineuse (500 mg *versus* 200 mg).

Lorsque l'information était disponible, la voie intraveineuse était rapportée par 70% des consommateurs de sulfate de morphine (n=506 /722), 62,8 % de ceux prenant le Skenan®, et 34,1% de ceux prenant le Moscontin®.

Le pourcentage de patients utilisant du sulfate de morphine par voie intraveineuse était significativement plus élevé chez les abuseurs par rapport aux patients l'utilisant comme TSO (72,3% *versus* 48,5 %).

Le mode d'obtention du sulfate de morphine n'était renseigné que dans 333 cas (sur 867). Le sulfate de morphine a été obtenu par prescription médicale (44,4%), acheté dans la rue (47,4%), des deux façons (7,8%) et par vol (0,3%, n=1).

Dans 62 cas (7,2%), l'abus de sulfate de morphine faisait suite à une prescription dans la douleur. La répartition des spécialités impliquées était la suivante : Skénan® 53,2%, Actiskénan® 17,7%, Moscontin 11,3%, Actiskenan® en association avec Skénan® 12,9%, Skénan® en association avec Sévredol® 1,6%. Parmi ces patients, 17 avaient des antécédents de consommation d'héroïne.

Proportionnellement au nombre de cas notifiés, l'Actiskenan® était plus représenté chez les sujets ayant eu une prescription comme antalgique.

Une substance consommée en association a été signalée chez 309 patients. Chez 199 patients, au moins 2 substances concomitantes au sulfate de morphine ont été rapportées. L'utilisation concomitante de benzodiazépines a été rapportée chez 142 patients [le clonazépam (44 cas), le flunitrazépam (30 cas), et le bromazépam (20 cas)].

Cent-onze patients (16,8%) ont rapporté la consommation de cannabis et 97 (14,3%) de cocaïne.

Cent-quatre-vingts patients (180, 21,2%) ont consommé du sulfate de morphine de façon concomitante à la méthadone (113 patients) ou à la buprénorphine (67 patients) prescrite comme TSO.

La fréquence de consommation de cannabis, benzodiazépines et psychostimulants était significativement plus élevée chez les abuseurs du sulfate de morphine que chez les patients l'utilisant comme TSO.

Dans 45 cas, des complications liées à l'usage de sulfate de morphine ont été observées : complications infectieuses en relation avec une injection intraveineuse (endocardite, fasciite nécrosante), signes de manque, troubles psychiques (agressivité, malaise, trouble de la conscience),

² ENa-CAARUD : Enquête Nationale biennale réalisée auprès des usagers accueillis en CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques chez les Usagers de Drogues) qui permet de caractériser les profils et les pratiques des usagers.

³ Etude de l'usage détourné du sulfate de morphine et caractéristiques de son utilisation en Languedoc-Roussillon conduite par le CEIP de Montpellier.

⁴ Jegu J, Gallini A, Soler P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Slow-release oral morphine for opioid maintenance treatment: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 832-843.

⁵ Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 5; 6:CD009879. doi: 10.1002/14651858.CD009879.pub2.

troubles digestifs, perte de poids.

Vingt overdoses ont également été signalées (hommes, d'âge médian 36 ans) : la voie d'administration était intraveineuse (12 cas), orale (5 cas), nasale (1 cas) et intra-artérielle (1 cas). L'évolution a été fatale dans 13 cas (7 administrations par voie intraveineuse, 1 par voie nasale et 4 par voie orale ces cas ne sont pas inclus dans l'enquête DRAMES). Les benzodiazépines ont été associées dans 6 cas, la méthadone dans 4 cas, la cocaïne dans 3 cas, et cyamémazine, cannabis, codéine et les barbituriques, dans un cas chacun.

Cinquante-huit patients ont été inclus dans un programme méthadone et 12 dans un programme buprénorphine. Pour un patient, la posologie de méthadone a été augmentée.

Quatre-vingt huit patients (10,2%) ont rapporté la consommation de sulfate de morphine comme TSO. Lorsque cette donnée était disponible (36 cas), le sulfate de morphine a été principalement obtenu sur prescription médicale (28 cas). Les raisons pour lesquelles les patients ont reçu du sulfate de morphine comme TSO ont été renseignées dans 27 cas : inefficacité de la méthadone (2 cas), échec de la buprénorphine (8 cas) ou les deux (8 cas), mésusage intraveineux de la buprénorphine (4 cas), et intolérance à la méthadone (5 cas).

3.2. Données issues des outils du réseau d'addictovigilance :

Les analyses globales de l'enquête ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) de 2012 montraient que 203 patients étaient traités par le sulfate de morphine, soit 32,8% des sujets inclus dans l'enquête. L'âge moyen était de 62 ans. Il s'agissait de 48,2% d'hommes, 49,3% de femmes et 2,5% non précisés. Les nouveaux traitements représentaient 23,2% des prescriptions. Les spécialités les plus utilisées étaient le Skénan® (53,4%) et l'Actiskénan® (42,8%).

L'indication était précisée dans 162 cas et était rhumatologique (42,6%), cancérologique (23,5%), neurologique (11,1%) et « autres » (22,8%). La douleur était chronique dans 59,6% des cas, aigüe dans 28,1% des cas et à la fois aigüe et chronique dans 3,4% des cas.

Sur la période de 2001 à 2012, 271 ordonnances correspondant à 299 citations ont été prises en compte dans l'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible). La part d' « OSIAP morphine » par rapport au nombre total d' « OSIAP » était de 5,51% en 2012.

Ces ordonnances concernaient 173 hommes (63,8%), 65 femmes ou 33 cas non documentés. La médiane d'âge des patients étaient de 37,4 ± 13,4 ans (18-92). Le patient était connu de la pharmacie dans 55 cas (20,3%), cette donnée était manquante dans 181 cas.

L'observation des critères de suspicion montre une forte augmentation de la « falsification », critère le plus représenté depuis 2011, et une diminution des critères « vol » et « chevauchement ».

Sur les données globales (2001-2012), le Skénan® était la spécialité la plus représentée (79,3% *versus* Actiskénan® 8%). Lors de l'enquête 2012, le Skénan® représentait 81,8% des citations et l'Actiskénan® 13,6%.

Sur la période de l'étude (1996-2012), 57 440 patients ont été inclus dans l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse). Parmi eux, 1032 patients ont rapporté la consommation de sulfate de morphine (1,76%). Ce pourcentage varie de 1 à 3% suivant les années.

Concernant les dérivés de la morphine cités, la part des fiches Moscontin® a diminué [15 (79%) en 1996 et 4 (4%) en 2012], et la part de fiches Skénan® a augmenté [3 en 1996 (16%) et 103 (91%) en 2012].

La médiane des moyennes d'âge des consommateurs de morphine au cours des 10 années de l'étude était de 33,9 ± 8,4 ans ; 43% des sujets avaient entre 26 et 35 ans et 30% entre 36 et 45 ans. Les hommes représentaient 72% des sujets. La dose médiane quotidienne était de 330 mg (150-660 mg). 74% des sujets étaient sous protocole de substitution dont 38% sous méthadone et 9% sous buprénorphine.

Plus de la moitié (63%) des sujets consommateurs de morphiniques étaient des usagers de drogue par voie IV. La voie nasale représentait 14% des cas. Les patients consommateurs de morphiniques avaient une dépendance alcoolique dans 24% des cas et au tabac dans 94% des cas.

Concernant la consommation de psychotropes, 61% des usagers de morphine rapportaient la consommation de méthadone, 31% de benzodiazépines, 12% de buprénorphine, 6% d'antidépresseurs, 6% d'antipsychotiques et 1% de produits codéinés.

Concernant les substances illicites, 31% des sujets consommaient du cannabis, 21% de la cocaïne et 14% de l'héroïne.

Sur les 4 enquêtes OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) (2008-2012), 55 patients ont répondu avoir consommé une spécialité contenant du sulfate de morphine (33 hommes, 61%). Le Skénan® représentait 83,6% des spécialités mentionnées. Quarante-vingt pour cent (80%, n=44) des patients étaient sous TSO. Le principal TSO rapporté était un traitement par Skénan® (26 patients, 59% des patients sous TSO).

La moyenne d'âge des patients était de 36,6 ans en 2010 et de 42,6 ans en 2012 [écart : 21-54].

Dans 8,5% des cas, une dépendance à l'alcool était associée. Les critères de dépendance ou de détournement étaient des signes de souffrance à l'arrêt (62%), une augmentation des doses (13,7%) et une prise d'alcool concomitante (13,5%). L'usage était simple (31,4%), un abus (13,7%), une dépendance (54,9%). Une consommation quotidienne était rapportée dans 83% des cas. La voie d'administration était orale (79,2%), intraveineuse (22,6%), nasale (3,8%).

Le nombre de décès rapportés dans DRAMES impliquant la morphine a augmenté ces dernières années : 3,1% en 2007, 6,3% en 2008, 6,61% en 2009, 8,69% en 2010, et 7,4% en 2012.

En 2012, 24 cas de décès impliquant la morphine (21 directs et 1 indirect) ont été recensés chez 21 hommes et 3 femmes, d'âge médian 40,5 ans [IQR : 32-45].

Pour la plupart des cas, en l'absence de données anamnestiques et cliniques suffisantes, on ne peut pas écarter un décès associé à l'usage d'héroïne lorsque la 6-monoacétylmorphine n'a pas été détectée au cours de l'analyse toxicologique post-mortem (décès de survenue tardive).

Des antécédents d'abus étaient mentionnés dans 10 cas (opiacés dans 4 cas, cannabis/cocaïne dans 2 cas).

La morphine a toujours été associée à d'autres substances (benzodiazépines, 16 cas ; alcool, 5 cas ; cannabis, 3 cas ; antidépresseurs, 3 cas ; cocaïne, 3 cas ; méthadone, 2 cas ; méprobamate, 2 cas ; GHB, 1 cas).

Le décès était d'origine toxique sans autre cause dans 9 cas, un décès toxique avec une pathologie en lien dans 1 cas, des circonstances ou symptômes compatibles avec la morphine dans 4 cas et avec la cocaïne dans 1 cas.

Des traces d'injection ont été retrouvées dans 2 cas, la présence de morphine a été retrouvée dans l'écouvillon nasal dans 1 cas.

Depuis le début de l'enquête nationale sur la soumission chimique (2003-2012), 4 cas ont été rapportés avec la morphine.

3.3. Utilisation du sulfate de morphine comme TSO

L'utilisation du sulfate de morphine comme TSO était rapportée dans 10,2% des NotS, dans 24,2% des cas dans l'enquête OPPIDUM, dans 59% des cas dans l'enquête OPEMA, dans 6,3% des cas dans l'enquête ENa-CAARUD² et dans 19,3% des cas dans une enquête conduite en Languedoc-Roussillon³. L'âge médian des usagers était de 37 ans (*versus* 34 ans pour le total des usagers) dans les NotS et 38 ans (*versus* 33,9 ans) dans OPPIDUM. La principale voie d'administration utilisée par les patients consommant le sulfate de morphine comme TSO était la voie orale (56,7% dans les NotS et 68% dans OPPIDUM). La deuxième voie était la voie IV (48,5% dans NotS et 40% dans OPPIDUM). A l'inverse, la principale voie d'administration chez les abuseurs était la voie IV (72,3% dans NotS et 83,3% dans OPPIDUM) puis la voie orale (28,4% dans NotS et 14,1% dans OPPIDUM).

De plus chez les sujets utilisant le sulfate de morphine comme TSO, la consommation de substances associées était plus faible (héroïne, BHD, méthadone, cocaïne, benzodiazépines, cannabis) que chez les sujets abuseurs.

3.4. Cas notifiés aux laboratoires

Quarante-et-une observations ont été notifiées au laboratoire Bristol Myers Squibb du 01/01/2008 au 30/06/2013, dont 33 cas impliquant le Skénan®, 5 cas l'Actiskénan® et 3 cas l'association des 2 spécialités. Il s'agissait de 31 hommes et 8 femmes, l'âge médian était de 37 ans. La notification était une dépendance dans 11 cas et un abus/mésusage dans 16 cas. Le sulfate de morphine était administré par voie IV dans 18 cas. Dans 10 cas, l'indication initiale était une prise en charge de la douleur.

3.5. Données de la littérature

Dans la littérature, les publications consacrées exclusivement à l'abus de sulfate de morphine sont rares. Les données issues de la littérature sur l'utilisation du sulfate de morphine en tant que TSO ont été analysées par l'équipe du CEIP de Toulouse⁴ en 2011, et récemment dans une revue Cochrane⁵.

Ces analyses arrivaient à la même conclusion : les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'efficacité du sulfate de morphine dans le traitement de substitution aux opiacés.

3.6. Chiffres d'exposition

Le Skénan® reste le sulfate de morphine le plus utilisé. Depuis 2002, la part du Skenan® LP 200 mg est en constante progression par rapport aux autres dosages.

3.7. Conclusion du rapporteur

Comme le montre l'analyse des chiffres de vente et d'exposition, des notifications rapportées au réseau d'addictovigilance et aux laboratoires, des outils épidémiologiques du réseau d'addictovigilance, et des données de la littérature, le mésusage des spécialités pharmaceutiques contenant du sulfate de morphine est toujours observé et concerne essentiellement le Skénan®. Les profils d'usagers sont les mêmes que précédemment : hommes, âgés d'environ 35 ans en moyenne, polyconsommateurs, avec une forte prévalence de l'injection et une obtention illégale fréquente souvent associée à une obtention par prescription médicale.

Par ailleurs, des cas d'infections sévères à type d'endocardite, fasciite nécrosante ont été rapportés après injection de Skénan®.

Dans l'enquête OPPIDUM 2012, 24,2% des consommateurs de Skénan® l'utilisaient comme TSO. Par ailleurs, autant dans l'enquête OPPIDUM 2012 que dans l'analyse des NotS, les usagers de Skénan® comme TSO, l'injectaient moins et consommaient moins de substances en association pour réduire le mésusage et l'abus de ces médicaments.

Une discussion sur cette problématique doit être initiée afin de proposer des solutions (TSO injectable, restrictions de prescription du Skénan®, modification de la galénique ...) pour réduire le mésusage et l'abus de ces médicaments.

4. Avis du Comité technique

Il existe deux populations de consommateurs de sulfate de morphine distinctes : les sujets abuseurs et ceux utilisant le sulfate de morphine en tant que médicament de substitution aux opiacés (MSO).

L'abus du sulfate de morphine est probablement sous-notifié. En effet, les informations concernant les usagers fréquentant les CAARUD et les usagers plus précaires et moins insérés sont peu signalées au réseau d'addictovigilance. Les salles de consommation à moindre risque permettraient d'avoir accès à cette population. Le réseau d'addictovigilance propose d'étendre l'enquête que le CEIP de Montpellier a réalisée auprès des CAARUD en Languedoc-Roussillon, aux CAARUD de toutes les régions, afin de mieux identifier et caractériser cette population, ainsi que les conséquences somatiques de ce mésusage.

Le Comité technique rappelle l'objectif de la note d'information de la Direction Générale de la Santé du 27 juin 1996 stipulant qu'à titre exceptionnel, en cas de nécessité thérapeutique (contre-indications, inadaptation des traitements à la méthadone et à la BHD aux besoins des patients), lorsque l'état du patient l'impose, la prescription de médicaments utilisant le sulfate de morphine à des seules fins de substitution, peut être poursuivie après concertation entre le médecin traitant et le médecin conseil, conformément aux dispositions de l'article L324-1 du code de la sécurité sociale (établissement d'un protocole de soins).

Toutefois, cette note ancienne de la DGS fait l'objet d'une application hétérogène selon les régions.

Le Comité technique s'interroge sur le nombre de patients traités en France par un sulfate de morphine comme MSO dans le cadre d'un protocole de soins et les raisons pour lesquelles les patients traités par le sulfate de morphine pour leur dépendance aux opiacés ne sont pas substitués par méthadone ou BHD. Il semblerait que les fortes doses de sulfate de morphine n'aient pas d'équivalence avec la méthadone. L'ANSM interrogera l'Assurance Maladie afin de connaître le nombre de patients traités en France par sulfate de morphine comme MSO dans le cadre d'un protocole de soins, le profil des prescripteurs de sulfate de morphine et le nombre de patients traités depuis plus de 10 ans par un sulfate de morphine à une posologie supérieure à 300 mg par jour et sans traitement par méthadone ou BHD associé.

Par ailleurs, les données de ventes régionales (GERS) et l'index de polyprescription seront utilisés pour identifier les régions les plus concernées par cette problématique et ainsi mener des actions régionales.

Par la suite, et selon le nombre estimé de patients stabilisés sous sulfate de morphine en tant que MSO, l'ANSM pourrait évaluer les données d'efficacité et de sécurité d'emploi du sulfate de morphine dans le traitement de la dépendance majeure aux opiacés en cas de contre-indication ou d'échec de la BHD et de la méthadone et ainsi entamer une réflexion sur la possibilité d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU).

Par ailleurs, l'ANSM pourra également demander aux laboratoires de soumettre les mesures de minimisation du risque qu'ils comptent mettre en place au regard de l'utilisation hors AMM de leurs médicaments.

L'avis du Comité technique a été rendu à l'unanimité.

Nom du dossier	Enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base d'oxycodone
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	CEIP de Toulouse
Critères de passage	
<i>Retour du réseau des CEIP</i>	
Références documentaires	
Rapport d'expertise et présentation du CEIP de Toulouse	
Présentation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base d'oxycodone	
<u>1. Introduction</u>	
Nom commercial	OXYCONTIN®, OXYNORM®, OXYNORMO®
DCI	Oxycodone
Forme pharmaceutique et dosage	OXYCONTIN® LP, 5mg, 10mg, 15mg, 20 mg, 30mg, 40 mg, 60mg, 80 mg, 120mg, (160mg nc), comprimé pelliculé à libération prolongée OXYNORM®, 5mg, 10 mg, 20mg, gélule, 10mg/ml solution buvable, 10mg/ml et 50mg/ml, solution injectable OXYNORMO® 5mg, 10mg, 20mg, comprimé orodispersible
Classe pharmacologique	Analgésique opioïde
Indication(s)	traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse
Condition de prescription et de délivrance (France)	Stupéfiant: prescription limitée à 28 jours. Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale
Titulaire d'AMM / Exploitant	Mundipharma
Date d'obtention de l'AMM	OXYCONTIN® LP 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg : 11/07/2000 OXYCONTIN® LP 5 mg : 14/03/2005 OXYCONTIN® LP 15mg, 30mg, 60mg, 120mg : 11/03/2008 OXYNORM®, 5mg, 10 mg, 20mg, gélule : 11/06/2003

	<p>OXYNORM® 10mg/ml solution buvable : 22/03/2005 OXYNORM® 10mg/ml solution injectable : 16/03/2005 OXYNORM® 50mg/ml, solution injectable : 19/08/2008 OXYNORMORO® 5mg, 10mg, 20mg, comprimé orodispersible : 19/07/2007</p>
Date de commercialisation en France	<p>OXYCONTIN® LP 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg : 02/04/2002 OXYCONTIN® LP 5 mg : 11/09/2006 OXYCONTIN® LP 15mg, 30mg, 60mg : 18/06/2012 OXYCONTIN® LP 120 mg : 16/09/2009 OXYNORM®, 5mg, 10 mg, 20mg, gélule : 01/07/2004 OXYNORM® 10mg/ml solution buvable : 06/06/2011 OXYNORM® 10mg/ml solution injectable : 27/08/2007 OXYNORM® 50mg/ml, solution injectable : 23/02/2009 OXYNORMORO® 5mg, 10mg, 20mg, comprimé orodispersible : 05/10/2009</p>

La première spécialité pharmaceutique à base d'oxycodone autorisée et commercialisée en France est l'Oxycontin®, comprimé pelliculé à libération prolongée (LP) (AMM en 2000 et commercialisation en 2002) suivie par Oxynorm®, gélule et solution buvable (AMM en 2003 et 2005), Oxynorm, solution injectable (AMM en 2005) et Oxynormoro®, comprimé orodispersible (AMM en 2007). Plusieurs dosages sont disponibles allant de 5 mg à 120 mg pour les formes orales et de 10 et 50 mg/ml pour les solutions injectables.

L'oxycodone est un agoniste complet des récepteurs opioïdes μ et K. Elle appartient aux antalgiques de palier 3 selon la classification de l'OMS et a une action analgésique qualitativement similaire à celle de la morphine. Depuis 2010, elle est indiquée dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse.

L'oxycodone est inscrite sur la liste des stupéfiants. Sa prescription et sa délivrance sont limitées à 28 jours.

En raison d'un important usage détourné de la forme Oxycontin® de l'oxycodone aux Etats-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé en 2010 une nouvelle formulation galénique de l'oxycodone à libération prolongée. Ainsi, la dissolution du comprimé écrasé dans l'eau ou l'alcool le transforme en un gel visqueux difficile à injecter, et l'écrasement du comprimé puis son inhalation par voie nasale provoque des brûlures et une irritation. Les données récentes montrent que la mise à disposition de cette nouvelle formulation a réduit l'abus, l'usage détourné et les décès liés à l'oxycodone aux USA.

En France, l'oxycodone fait l'objet d'une surveillance particulière depuis sa mise sur le marché, coordonnée par le CEIP de Toulouse. La précédente enquête (CNSP du 23/10/2008) n'a pas mis en évidence de signaux d'abus, de pharmacodépendance ou d'usage détourné. Toutefois, l'augmentation de l'utilisation de l'oxycodone en France et l'apparition des premiers signalements d'abus dans les différents outils des CEIP, ont justifié la mise à jour des données de l'enquête officielle sur l'oxycodone.

2. Méthode

Pour cette nouvelle enquête, les données utilisées sont les données de vente et d'exposition fournies par le laboratoire Mundipharma et l'ANSM, les notifications recueillies par le laboratoire, par le réseau d'addictovigilance et par le réseau de pharmacovigilance entre 2008 et mai 2013.

3. Résultats

3.1. Données d'exposition

Les données d'exposition montrent une augmentation de la consommation des différentes formes d'oxycodone en France, en particulier à partir de 2008 et 2009. D'après les données de l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires : échantillon au 97^{ème} des bénéficiaires des principaux régimes de l'assurance maladie), le nombre estimé d'utilisateurs d'oxycodone est passé de 87 800 en 2010, à 110 470 en 2011 et 137 740 en 2012, soit une augmentation de 56,9%. La classe d'âge 60-79 ans est majoritairement représentée (38,3% en 2012).

Entre 2010 et 2012, le nombre de prescriptions a augmenté de 2 813 à 4 342, dont 24,3% des prescriptions sont issues du secteur hospitalier. Lorsque la prescription est issue du secteur libéral, 92,7% émanent d'un médecin généraliste. Le nomadisme médical est faible (0,4%). La dose médiane annuelle estimée est de 49 mg.

3.2. Cas notifiés au laboratoire

Entre la période du 01/01/2008 au 30/06/2013, le laboratoire a rapporté 31 cas d'abus, 20 cas de pharmacodépendance, et 2 cas d'usage détourné.

Quand l'information est connue, les sujets consommaient de l'oxycodone dans le cadre d'un traitement de la douleur et/ou sur prescription médicale dans 23 cas d'abus, dans 13 cas de dépendance, et dans 1 cas d'usage détourné.

Cinq cas d'administration intraveineuse de l'Oxycontin® LP ont également été rapportés (1 cas en 2012 et 4 cas en 2013, cas identifiés à partir des forums d'utilisateurs de Psychoactif), ainsi que 4 cas de nomadisme médical, et 3 cas d'usage récréatif (2 cas par voie intraveineuse IV et 1 cas par voie inhalée).

3.3. Cas notifiés au réseau d'addictovigilance

Entre la période du 01/01/2008 au 30/05/2013, 51 cas ont été transmis au réseau des CEIP. La plupart des cas fait référence à des sujets en demande de sevrage à l'oxycodone suite à une prise en charge d'une douleur chronique. Un usage abusif chez des patients dépendants a été rapporté dans 4 cas, dont 2 chez des sujets ayant détourné le traitement d'un tiers, et 2 cas d'injection IV (ces cas ne semblent pas être des doublons avec ceux signalés par le laboratoire).

3.4. Données issues des outils du réseau d'addictovigilance

Dans l'enquête ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées), l'oxycodone représentait 5,8% des ordonnances en 2007 et 13,7% en 2012, sans profil particulier de ces ordonnances.

Vingt citations d'oxycodone correspondant à 16 ordonnances suspectes ont été rapportées dans OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) de 2004 à 2012 à raison d'une à 2 citations jusqu'en 2009 puis 3 en 2010, 4 en 2011 et 6 en 2012, correspondant en 2012 à 0,7% de citations d'oxycodone par rapport au nombre total d'OSIAP. Il s'agit le plus souvent de chevauchement d'ordonnance ou de non-respect des conditions de prescriptions des stupéfiants. Cependant, 3 ordonnances falsifiées ont été rapportées.

Entre 1990 et 2007, aucun signalement de l'oxycodone n'a été observé dans l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse). Entre 2008 et 2011, 9 signalements de consommation d'oxycodone ont été rapportés par 7 sujets, dont 4 cas d'obtention illégale en 2010 (2 deals et 2 dons), et 3 cas d'administration par voie IV (1 en 2009 et 2 en 2010). Les résultats 2012 de l'enquête OPPIDUM ont été mis à disposition en octobre, il y a eu 5 cas rapportés.

Deux sujets exposés à l'oxycodone ont été rapportés au cours de l'enquête OPEMA de 2012 (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) dont 1 cas d'administration par voie IV avec augmentation des doses.

Deux décès ont été rapportés dans l'enquête DRAMES de 2011 (Décès en Relation avec l'Abus de

Médicaments et de Substances), et 2 en 2012. Pour 1 décès, l'oxycodone et ses métabolites ont été les seules substances identifiées dans les analyses toxicologiques.

3.5. Conclusion du rapporteur

Les données disponibles mettent en évidence une augmentation du nombre de citations en lien avec une augmentation de l'utilisation. De plus, Les premiers cas d'injection par voie IV de l'oxycodone ont été rapportés. La plupart des cas rapportés d'abus et de dépendance correspondent à une dépendance primaire dans le cadre d'une prescription pour une douleur chronique. En raison d'une progression de l'utilisation et des premiers cas d'injection, la surveillance de l'oxycodone doit être maintenue. Par ailleurs, le rapporteur propose de rapprocher les données concernant les principaux antalgiques opioïdes de palier 3 (oxycodone, fentanyl, morphine) afin d'avoir une vue globale de l'épidémiologie de l'abus de cette classe pharmacologique en France.

4. Avis du Comité technique

Les données d'exposition montrent une augmentation de la consommation d'oxycodone, probablement liée à l'extension de l'indication aux douleurs non cancéreuses en 2010 et à une amélioration de la prise en charge de la douleur. Cette augmentation de l'exposition s'accompagne d'une augmentation des notifications dans les différents outils du réseau d'addictovigilance. Dans la majorité des cas, l'usage abusif ou la dépendance font suite à un traitement de la douleur par l'oxycodone.

L'utilisation de l'oxycodone semble se banaliser et il est nécessaire de rappeler qu'en tant qu'antalgique opioïde de palier 3, comme la morphine et le fentanyl, son potentiel d'abus et de dépendance primaire est important.

Par ailleurs, des premiers cas de nomadisme médical, d'administration par voie intraveineuse et d'usage détourné ont été récemment notifiés.

Dans ce contexte, la surveillance de l'utilisation de l'oxycodone en France doit être maintenue et l'ANSM souhaite rappeler aux prescripteurs le risque lié à son utilisation.

Le Comité technique propose qu'une communication commune aux antalgiques opioïdes de palier 3 soit élaborée afin d'informer les professionnels de santé sur le risque d'abus et de dépendance primaire de ces substances qui peut survenir à la suite d'un traitement de la douleur.

Par ailleurs, le Comité technique propose d'étendre à l'oxycodone et au fentanyl, l'enquête que les CEIP doivent mener auprès des CAARUD afin d'identifier si les usagers rencontrent des problèmes spécifiques avec le sulfate de morphine.

Le Comité technique souhaite également que les CEIP demandent au réseau de toxicovigilance les cas d'intoxication rapportés avec l'oxycodone.

Enfin, les données relatives à l'indice de polyprescription doivent être actualisées.

L'avis du Comité technique a été rendu à l'unanimité.

Nom du dossier	Suivi national d'addictovigilance des spécialités à base de MEOPA	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants.	
CEIP en charge du dossier	CEIP de Nantes	
	Critères de passage	
	<i>Retour du réseau des CEIP</i>	
Références documentaires		
Rapport d'expertise et présentation du CEIP de Nantes		
Présentation du suivi national d'addictovigilance des spécialités à base de MEOPA		
<u>1-Introduction</u>		
<p>Le mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote (MEOPA) en bouteille dispose d'une AMM en France depuis 2001. Les spécialités suivantes contenant du MEOPA : Kalinox®, Entonox® et Antasol® ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2001, Oxynox® en 2004, selon une procédure nationale. Depuis le 20/09/2011, l'AMM de Kalinox® a fait objet d'une procédure de reconnaissance mutuelle, la France étant l'Etat-membre de référence.</p> <p>Le service médical rendu du MEOPA a été jugé important par la Commission de la Transparence. En 2004, lors de l'application du décret « rétrocession », les spécialités à base de MEOPA ont été maintenues en réserve hospitalière. Or de nombreux besoins médicaux hors établissements de santé ont été identifiés par la suite.</p> <p>Les spécialités renfermant du MEOPA sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses, mais suivent une partie de la réglementation des stupéfiants (stockage sécurisé, obligation de déclaration des vols).</p> <p>Depuis le 30 novembre 2009 pour les spécialités Kalinox®, Entonox®, Oxynox® et depuis le 2 décembre 2009 pour la spécialité Antasol®, ces spécialités sont sorties de la réserve hospitalière mais sont réservées à l'usage professionnel. Elles sont indiquées dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'analgésie de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de plus d'un mois (ex : ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques, ponction veineuse, aide médicale d'urgence – traumatisme, brûlure, transport). • La sédation en soins dentaires, chez les enfants de plus d'un mois, les patients anxieux ou les patients handicapés. • L'analgésie en obstétrique, en milieu hospitalier exclusivement, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser. <p>La sortie de la réserve hospitalière s'est accompagnée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'un suivi renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance confié aux Centre de pharmacovigilance (CRPV) et Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Nantes. • de la mise en place d'un plan de gestion des risques (PGR) concernant notamment la sécurisation, la traçabilité de la distribution et de la récupération des bouteilles, la formation des professionnels de santé et l'incitation à déclarer les effets indésirables, les cas d'abus et de dépendance et enfin l'information des patients. 		

A son initiative, l'Ordre national des chirurgiens-dentistes a également décidé de reconnaître l'aptitude des chirurgiens-dentistes à l'utilisation en cabinet de ville, au regard d'une liste de formations établie par un Comité scientifique.

Le CEIP de Nantes présente le bilan d'addictovigilance du suivi des spécialités contenant du MEOPA portant sur la période novembre 2011 - septembre 2013.

2- Synthèse des résultats du suivi d'addictovigilance entre novembre 2011 et septembre 2013

Les données de la littérature, des CEIP, des CRPV ainsi que les données transmises par les laboratoires ont été analysées. Dans le cadre du PGR, les laboratoires transmettent des rapports semestriels incluant les données d'utilisation et les cas d'abus, de pharmacodépendance, d'usage détourné et de mésusage.

En 2013, un cas français de carence en vitamine B12 liée à une utilisation problématique de MEOPA chez un patient drépanocytaire a été publié. Ce cas est également retrouvé dans la banque nationale de pharmacovigilance (BNPV). Un cas d'addiction d'un chirurgien dentiste est aussi rapporté dans la littérature. Les CEIP ont recueilli 4 cas d'utilisation problématique dont deux chez des patients drépanocytaires et 3 signalements d'utilisation festive. Dans les rapports périodiques de sécurité (periodic safety update report, PSUR) transmis par les laboratoires, 2 cas rapportaient des effets indésirables en lien avec une consommation abusive de MEOPA. Parmi ces 2 cas, on retrouve le cas publié du patient drépanocytaire de 20 ans, avec carence en vitamine B12. Par ailleurs, 2 cas d' « utilisation pour tester » par des professionnels de santé sont mentionnés (dont un chirurgien-dentiste).

3- Conclusion du rapporteur

Le MEOPA a un potentiel d'abus et de dépendance décrit dans la littérature et il existe des cas de dépendance majeure et d'abus à ce médicament. Les cas des CEIP permettent de caractériser ces consommations problématiques : il s'agit de personnes jeunes, présentant une forte préoccupation pour leur consommation. Ces consommations problématiques entraînent des tensions importantes avec les professionnels de santé. Dans les cas décrits, des patients présentent un comportement de transgression pour obtenir leur produit. La question d'une addiction est souvent discutée, la problématique de la pseudoaddiction souvent évoquée.

Le passage en ville est récent et long à se mettre en place (disponibilité des médicaments, formation des professionnels de santé). Il convient de rester prudent. Le rapporteur propose de (i) continuer le suivi car il semble que l'on soit toujours en phase de croissance de la délivrance en ville, (ii) d'harmoniser encore plus les modalités de suivi entre les différents laboratoires concernés, (iii) de mettre en œuvre une procédure de recueil particulière pour les cas de drépanocytose et (iiii) de tenter d'évaluer l'abus des professionnels de santé car plusieurs signalements d'utilisation par des professionnels de santé du MEOPA ont été rapportés au cours de la période étudiée par les CEIP, et dans les données des laboratoires.

4- Avis du Comité technique

Le Comité technique est favorable au maintien du suivi renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance du MEOPA.

Afin de compléter les données d'utilisation du MEOPA dans le cadre du suivi national, les laboratoires seront interrogés afin de connaître le nombre de praticiens utilisant le MEOPA, leur profil et leur répartition régionale aussi bien en ville qu'en milieu hospitalier ainsi que les modalités de livraison et de mises en place chez les utilisateurs.

Le Comité technique souhaite également que l'ANSM interroge le Conseil National de l'Ordre des dentistes afin de connaître le nombre de praticiens habilités à utiliser le MEOPA en cabinet de ville. Il pourra lui être proposé de réaliser une enquête pour recueillir des informations sur l'utilisation du MEOPA par les chirurgiens-dentistes et le niveau de connaissances des risques.

De plus, concernant les données d'utilisation plus précises et détaillées en milieu hospitalier, les CEIP proposent de conduire une enquête auprès des pharmacies à usage intérieur, des CLUD (Comité de lutte contre la douleur) et des principaux services utilisateurs afin de recueillir des données sur le profil des patients, les doses administrées et durée d'administration, les modalités d'administration, de livraison, de mise en place dans les services et de stockage.

Les résultats de ces enquêtes permettront de revoir le cas échéant, les mesures de minimisation de risque, notamment l'information des professionnels de santé.

En effet, dans la mesure où l'utilisation du MEOPA est plus importante en milieu hospitalier qu'en ville et la majorité des cas survenant à l'hôpital, il semble nécessaire d'étendre les mesures appropriées du plan de gestion de risque à l'utilisation hospitalière (surveillance et information).
Par ailleurs, le MEOPA faisant partie du protocole de prises en charge des crises de drépanocytoses, une procédure spécifique de recueil pour les patients drépanocytaires est envisagée.

L'avis du Comité technique a été rendu à l'unanimité.