

Compte rendu de séance

CT022015023
24 mars 2015
Direction NEURHO
Pôle Stupéfiants et Psychotropes
Marie-Anne COURNE

Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CT022015023

Séance du 19 mars 2015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Françoise HARAMBURU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Amélie DAVELUY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Danièle DEBRUYNE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie FOUILHE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Régis BORDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie BERNARD	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline VICTORRI-VIGNEAU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle SEC	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Maude MARILLIER	Invité CEIP	<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"/>
Maryse LAPEYRE-MESTRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne ROUSSIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS

Philippe VELLA	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes			
Marie-Anne COURNE	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Martin GARRET	Interne	<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"/>

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 mars 2015.

Acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASOS	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.
CAARUD	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
CAP	Centre AntiPoison
CAPTIV	Centre AntiPoison et Toxicovigilance
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
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 (après 1 ^{er} octobre 2012)
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances. Enquête annuelle 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. Cette enquête est coordonnée par le CEIP de Grenoble.
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives.
NotS	Notification Spontanée : 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 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. 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 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 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 :
1.	Introduction	
1.1	Adoption du CR du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 22 janvier 2015 (CT022015013)	Adoption par mail le 07 avril 2015
2.	Dossiers Produits – Substances (National)	
2.1	Résultats de l'enquête d'addictovigilance des spécialités à base de prométhazine et de l'association prométhazine/codéine	Pour avis
3.	Dossiers Thématiques	
3.1	Présentation des résultats de l'enquête « Décès toxiques par antalgiques 2013 »	Pour information
3.2	Résultats de l'enquête ASOS 2014	Pour information

Déroulement de la séance

	Introduction
1.	Compte-rendu du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 22 janvier 2015 (CT022015013)
Direction en charge du dossier	Direction Neurho Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes
Adoption par mail	
Le compte-rendu du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 22 janvier 2015 (CT022015013) a été adopté par voie électronique le 07 avril 2015 sans modification.	

2.	Dossiers Produits – Substances (National)
2.1.	Résultats de l'enquête d'addictovigilance des spécialités à base de prométhazine et de l'association prométhazine/codéine
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, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	Lille

1. Historique et contexte

Aux Etats-Unis, depuis la fin des années 1990, une boisson composée de sirop contre la toux associant prométhazine, codéine et du soda, appelée « purple drank » fait l'objet de nombreux abus notamment chez les jeunes. En France, des signalements concernant la consommation de « purple drank » à base de codéine et prométhazine ont été récemment rapportés au réseau des CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) et à l'ANSM.

La prométhazine appartient à la famille des phénothiazines : elle a un effet antihistaminique H1 important mais aussi un effet antimuscarinique. Au plan expérimental la prométhazine a montré des propriétés renforçantes dans quelques modèles animaux.

L'ANSM a chargé le CEIP de Lille de conduire l'enquête d'addictovigilance sur les spécialités à base de prométhazine et l'association prométhazine-codéine.

2. Méthodes

Les chiffres de vente, les notifications transmises entre le 01 janvier 2009 et le 31 décembre 2014 par les laboratoires commercialisant les spécialités à base de prométhazine et le réseau des CEIP ont été analysés ainsi que les données de la banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) et de la base VigiBase de l'OMS (Organisation mondiale de la santé).

Les données des enquêtes spécifiques du réseau d'addictovigilance ont aussi été analysées.

Par ailleurs, une analyse des cas d'abus et/ou de dépendance rapportés dans la littérature a été réalisée.

3. Résultats

3.1. Données en France

3.1.1. Cas notifiés aux laboratoires

Aucun cas d'abus, de pharmacodépendance ou d'usage détourné n'a été notifié aux laboratoires commercialisant la prométhazine sur la période étudiée.

3.1.2. Cas notifiés aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)

Dix-sept cas ont été notifiés aux CEIP, dont 12 en 2014. Une notification concernait l'usage de prométhazine « seule » (sans codéine). Les 16 autres faisaient mention de polyconsommation avec l'association de prométhazine et codéine ou plus rarement de dextrométhorphan. Deux pharmacies ont rapporté des achats suspects et récidivants de prométhazine et de codéine par plusieurs hommes de moins de 30 ans. Parmi 8 notifications spontanées, 1 correspond à un mésusage, 2 concernent une dépendance et 5 portent sur des mésusages compliqués d'intoxications chez des jeunes de 12 à 17 ans, Les symptômes rapportés lors de ces intoxications font état notamment de trouble de la vigilance, de propos incohérents et dans un cas de crises convulsives. Par ailleurs, un cas de décès est rapporté chez un adulte chez qui de la prométhazine a été mise en évidence avec d'autres substances psychoactives à des taux toxiques dont l'un était extrêmement élevé.

3.1.3. Outils spécifiques et enquêtes du réseau d'addictovigilance

3.1.3.1. OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

Deux ordonnances suspectes (hors période d'enquête) ont été enregistrées en 2013 (un homme de 57 ans et une femme, âge non précisé).

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

Deux cas sont rapportés sur la période 2009-2013. Ils concernent des hommes de 58 et 59 ans, sous traitement méthadone. La prométhazine semble être utilisée à dose thérapeutique.

3.1.3.3. DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)

Dans 5 décès, la prométhazine était présente (associée à un opioïde dans 4 cas) mais dans aucun cas responsable du décès (dose thérapeutique ou infrathérapeutique).

3.1.3.4. OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) et Enquête nationale sur la **SOUSSION CHIMIQUE**

Aucun cas impliquant la prométhazine n'a été rapporté.

3.1.4. Données issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance

Aucun cas d'abus ou de pharmacodépendance impliquant la prométhazine n'a été rapporté.

3.1.5. Données issues des forums d'utilisateurs

Concernant la prométhazine seule, les expériences semblent mitigées. Des effets gênants non recherchés (sédation, hallucinations persistantes) sont rapportés. Quelques cas d'usages réguliers sont décrits.

L'association prométhazine-codéine fait l'objet de nombreux forums, avec différentes informations sur les modalités de fabrication du « purple drank ». Les effets indésirables négatifs sont surtout les effets sédatifs. Quelques cas d'usages réguliers et de dépendance sont retrouvés.

3.1.6. Tendances Google trends

Le « purple drank » est un sujet d'intérêt au plan mondial depuis plusieurs années. Depuis 2011, en France, il fait l'objet de recherches, très largement inférieures en nombre à celles effectuées aux Etats-Unis, au Canada... Ces recherches ont nettement augmenté en 2014 parallèlement aux notifications et semblent localisées à certaines zones géographiques (Ile-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Rhône-Alpes).

3.2. Données au niveau mondial

Une requête dans la base de données (VigiBase) de l'OMS a été effectuée avec les termes PT (Preferred Term) de la classification MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) en relation avec l'abus, le mésusage, la dépendance, le sevrage, les « overdoses », le mésusage d'opioïdes et les substances « prométhazine » « prométhazin ». Concernant la prométhazine seule, une dizaine de cas d'abus ou de dépendance étaient répertoriés. La prométhazine est majoritairement associée à un opioïde (tel que la codéine) et à plusieurs substances psychoactives. Deux overdoses et deux suicides sont rapportés avec l'association prométhazine-codéine. De nombreux décès sont rapportés avec de la prométhazine en association à la méthadone.

3.3. Données de la littérature

3.3.1. Prométhazine « seule »

Chez l'Homme, dans la littérature, une hospitalisation en addictologie est rapportée chez un homme de 53 ans suite à un abus de prométhazine (Walubo 1999) ; un cas de dépendance chez une femme de 30 ans est décrit (Parker 2013).

3.3.2. Prométhazine en association

3.3.2.1. Avec la codéine

Les données de la littérature concernant l'usage du « purple drank » sont essentiellement issues d'études épidémiologiques réalisées au Texas où l'abus de « purple drank » a initialement été décrit.

Selon Peters 2007, après une interview de 61 étudiants ayant utilisé le « purple drank » au moins une fois dans le mois précédent, les facteurs ayant entraîné le début de la consommation étaient la pression des pairs (71 %) et la curiosité (15 %). Les effets recherchés étaient une euphorie (63 %). Les complications

potentielles de l'usage identifiées par les étudiants étaient la somnolence (54 %), les atteintes d'organes (29 %), le décès (9 %) et l'addiction (5 %). Les facteurs rendant l'arrêt des consommations difficile étaient les signes de sevrage selon les hommes (45%), l'addiction selon les hommes et les femmes (50 %) et la pression des pairs (18 %).

Une autre étude cherchait à définir la prévalence d'usage en 2011-2012 du « purple drank » ou de sirop contre la toux associé à de l'alcool dans une université du sud-ouest des Etats-Unis : 92 % des étudiants interrogés étaient âgés de 17 à 22 ans ; 9,3 % des hommes et 3,9 % des femmes avaient utilisé ces produits au moins une fois dans leur vie (Agnich 2013).

3.3.2.2. Avec l'héroïne

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence l'utilisation de prométhazine en Asie de l'Ouest ou de l'Est chez les injecteurs d'héroïne. La prométhazine est utilisée en cas de pénurie complète d'héroïne, pour compléter une dose insuffisante d'héroïne ou pour atténuer ou retarder d'éventuels signes de sevrage (Clatts 2010).

3.3.2.3. Avec la buprénorphine ou la méthadone

L'usage de prométhazine chez des usagers de buprénorphine ou de méthadone est rapporté dans différentes études. Aux Etats-Unis la prométhazine a été mise en évidence dans les analyses toxicologiques post-mortem des décès toxiques liés à la méthadone. (Schiels 2007, Banta-Green 2004 et 2005, Shapiro 2013).

3.3.2.4. Avec traitement opioïde

Une étude a été menée chez les patients douloureux chroniques traités par différents opioïdes, recrutés dans des centres médicaux de soins primaires de San Francisco en 2012 : 9 % des patients chez qui une analyse toxicologique urinaire avait été prescrite étaient positifs à la prométhazine, et 50 % d'entre eux n'avaient pas de prescription (Lynch 2015).

4. Conclusions du rapporteur

Cette enquête a permis de montrer que le potentiel d'abus et de dépendance de la prométhazine dans le cadre d'un usage sans opioïde est faible. Par contre, il existe un mésusage significatif en association avec différents types d'opioïdes touchant des populations variées dans le monde. Les usagers de buprénorphine ou de méthadone, les injecteurs d'héroïne mais également les patients douloureux chroniques utilisent la prométhazine. La prométhazine semble parfois utilisée afin de prévenir les nausées et le prurit associé aux opioïdes mais des effets renforçants sont parfois décrits. Un potentiel d'abus et de dépendance semble donc possible mais les données actuelles ne permettent pas d'appréhender ses mécanismes, son ampleur et son impact.

En France, actuellement, la problématique identifiée avec la prométhazine est son usage dans le cadre du « purple drank ». Les notifications concernent des achats suspects de médicaments, des usages non compliqués mais également des usages compliqués avec intoxication. La population jeune semble la plus à risque. Les informations accessibles concernant sa synthèse sont floues et le risque d'intoxication est réel. Cet usage pourrait être un mode d'entrée dans l'addiction. Le nombre de notifications a rapidement augmenté en 2014. Ce signal semble se poursuivre début 2015.

Il paraît alors nécessaire :

- de poursuivre l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de prométhazine, mais aussi celles renfermant de la codéine ou du dextrométhorphan ;
- d'informer les services d'urgences pédiatriques (en profiter pour solliciter leurs déclarations et la documentation analytique des cas « purple drank ») ;
- d'informer les professionnels au contact des collégiens, lycéens et les pédiatres sur le mésusage des médicaments (information générale sur l'abus, le mésusage chez les jeunes des médicaments en vente sans ordonnance) ;
- de sensibiliser les CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues) et les associations Consultations Jeunes Consommateurs (CJC) de ces pratiques ;
- de réduire l'accès de ces spécialités à l'officine en informant les pharmaciens de cet usage avec

éventuellement l'appui du CNOP (Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens) ou des CROP (Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens).

Discussion du comité technique

Le comité technique soutient le rapporteur quant à la nécessité de communiquer en réalisant des messages de prévention. Il convient de distinguer la population des consultants des CAARUD de la population des jeunes, lycéens et collégiens, qui ont une susceptibilité à l'addiction différente de celle des personnes venant au CAARUD. Des actions de prévention dans cette seconde population seraient plus appropriées mais le comité technique s'interroge sur les moyens à mettre en œuvre pour atteindre cet objectif. Les associations de substances abusées avec la prométhazine peuvent être nombreuses : codéine, dextrométhorphan, méthadone, autres opioïdes, etc. Le Comité technique soutient le rapporteur quant à la nécessité de compléter l'enquête officielle d'addictovigilance avec les données des laboratoires commercialisant des spécialités à base de codéine (seule ou en association) mais aussi des autres antitussifs opiacés à l'exception du dextrométhorphan qui déjà fait l'objet d'une enquête officielle d'addictovigilance.

L'ANSM a rappelé l'arbitrage européen concernant l'utilisation de la codéine chez l'enfant dans les indications antalgiques et des inquiétudes relatives à son utilisation chez les patients métaboliseurs rapides vis-à-vis du cytochrome CYP2D6. A la suite de cet arbitrage, l'Allemagne a initié un arbitrage afin d'étendre la réévaluation dans les indications antitussives.

A l'issue de la revue des données disponibles et par analogie avec la codéine utilisée à visée antalgique, les membres du PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) réunis en mars ont recommandé par consensus :

- une contre-indication chez les patients de moins de 12 ans ;
- une contre-indication au cours d'allaitement (le passage de la codéine dans le lait maternel représente une voie d'exposition de l'enfant allaité) ;
- une contre-indication chez les sujets connus pour être des « métaboliseurs ultra-rapides CYP2D6 » ;
- une non-recommandation chez les enfants et adolescents entre 12 et 18 ans présentant des troubles respiratoires. Ces recommandations devraient réduire la dispensation de codéine aux plus jeunes.

Enfin, le comité technique a discuté de la possibilité de mettre en place un groupe de travail spécifique sur les médicaments abusés chez les mineurs qui pourrait notamment travailler sur une enquête en pharmacie sur la consommation de médicaments à prescription médicale facultative par les jeunes.

Conclusion du comité technique

Le comité technique confirme que l'enquête d'addictovigilance sur la prométhazine doit être complétée par une enquête sur les spécialités contenant de la codéine (avec la toux comme indication). Un point actualisé sera présenté lors d'un prochain comité technique.

Dans un premier temps, une information sur le mésusage des médicaments contenant de la prométhazine en association avec des opiacés chez les jeunes et les adolescents pourra être diffusée auprès des urgences pédiatriques et des pharmaciens d'officine.

Un groupe de travail spécifique sur les médicaments abusés chez les mineurs sera également mis en place. Un message sera envoyé par l'Ansm afin de connaître les CEIP volontaires.

3.	Dossiers Thématiques
3.1.	Présentation des résultats de l'enquête « Décès toxiques par antalgiques 2013 »
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, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéifiant.
CEIP en charge du dossier	CEIP de Grenoble

L'enquête Décès Toxiques par Antalgiques 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. Cette enquête s'appuie sur le recueil prospectif des cas de décès par antalgiques, notifiés par les experts toxicologues analystes qui réalisent des analyses toxicologiques à la demande de la Justice dans le cadre de la recherche des causes de la mort.

Le CEIP (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) de Grenoble est responsable de la coordination de l'étude et de l'analyse de ces données.

1. Contexte

Une première étude a été réalisée rétrospectivement sur l'année 2009 à la suite de l'annonce du retrait du marché des spécialités contenant du dextropropoxyphène en juin 2009 (qui a entraîné une chute des ventes de 40 %), et à la crainte d'un report vers d'autres médicaments antalgiques. Les décès toxiques avec exposition au dextropropoxyphène ou au tramadol avaient alors été recueillis. Les résultats présentés n'avaient pas mis en évidence un nombre plus important de décès avec exposition au tramadol durant le semestre suivant l'annonce du retrait possible des spécialités contenant du dextropropoxyphène (Castot *et al.* 2011). Cependant, à la suite de la décision de la Commission européenne du 14 juin 2010, l'Agence a procédé au retrait du marché français de ces spécialités le 1^{er} mars 2011.

Dans le cadre de sa mission de veille sanitaire, l'ANSM a souhaité réaliser une nouvelle étude en recueillant les décès toxiques avec exposition aux antalgiques pour l'année 2013.

2. Matériel et Méthode

Sont inclus dans cette enquête, les décès pour lesquels la responsabilité d'un antalgique suivant est suspectée : acide acétylsalicylique, buprénorphine, codéine, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, nalbuphine, néfopam, oxycodone, paracétamol, péthidine, tramadol. A la différence de l'étude DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances), le contexte suicidaire n'est pas une cause d'exclusion.

Le recueil des données est effectué sur une fiche anonyme remplie par le toxicologue expert. Les éléments ainsi obtenus sont :

- les caractéristiques socio-démographiques et les antécédents du sujet,
- les circonstances de découverte du corps et constatations sur le lieu du décès,
- les résultats de l'autopsie et des analyses anatomopathologiques,
- l'identification des substances retrouvées dans les prélèvements biologiques et quantification dans le sang,
- la cause probable du décès.

Ces données permettent de classer chaque cas en décès directement ou indirectement lié à la (aux) substance(s) consommée(s).

Pour chaque cas examiné, chaque substance présente dans le sang fait l'objet d'une analyse d'imputabilité par rapport à la survenue du décès permettant d'attribuer un score d'imputabilité de fort (niveau 1) à faible (niveau 4). L'inclusion définitive dans cette étude « Décès toxiques par antalgiques » impose d'avoir au moins un antalgique d'imputabilité de niveau 1.

Toutes les substances présentes, même non antalgiques, sont imputées.

Un mélange co-dominant avec une ou plusieurs substances non antalgiques est possible.

Le paracétamol n'est imputé, en niveau 1, que si des signes d'hépatotoxicité sont mentionnés ou si la concentration sanguine est létale (> à 160 mg/L).

3. Résultats

En 2013, 85 dossiers ont été envoyés par 17 experts issus de 14 laboratoires.

Parmi ces 85 dossiers, 72 dossiers ont été inclus (13 exclus). Ont été ajoutés à ces 72 dossiers, 11 cas issus de dossiers DRAMES, soit un total de **83 dossiers inclus**.

3.1. Analyse démographique et clinique de tous les cas inclus (n = 83) :

- Le lieu de décès est renseigné dans 95 % des cas ; dans 84 % des cas, il a eu lieu au domicile du sujet ou chez un tiers ;
- Le sexe des personnes décédées est renseigné dans la totalité des cas (50 % d'hommes et 50 % de femmes) ;
- L'âge est renseigné dans 94 % des cas ; la moyenne d'âge est de 46,6 ans (extrêmes : 12-92 ans) ;
- Les antécédents médicaux des sujets sont renseignés dans seulement 59 % des cas. Lorsqu'ils sont renseignés, des pathologies associées existent dans 49,5 % des cas, un éthyisme dans 14,5 % des cas, un tabagisme dans 6 % des cas ;

3.2. Analyse des cas de décès indirectement liés au produit (n = 7) :

- Les 7 décès indirects, liés à un trouble du comportement associé à une ou plusieurs substances, correspondent à 2 plaies par arme à feu ou blanche, 1 immersion, 2 chutes d'un lieu élevé, 1 conséquence d'incendie, 1 décès par asphyxie (sac plastique) ;
- Parmi ces décès indirects, les substances impliquées dans les troubles du comportement sont le tramadol (6 fois dont une fois associé à l'alcool) et la codéine (1).

3.3. Analyse des cas de décès directement liés au produit (n = 76) :

3.3.1. **Circonstances de découverte** : dans 22 cas (29 %) le contexte suicidaire est mentionné et 1 décès a été considéré comme « accidentel » (surdosage en morphine en milieu hospitalier) et dans la majorité des cas (53,70 %), il s'agit de décès toxiques sans autre précision.

3.3.2. **Causes de décès** : la grande majorité des décès est uniquement imputable à une cause toxique (69 cas, 91 %). Dans les 7 autres cas (9 %), une pathologie sans lien est mentionnée ou retrouvée à l'autopsie (par exemple cancer) sans que l'on puisse exclure son rôle dans la survenue du décès.

3.3.3. Les médicaments

Tramadol : 32 décès imputables (42 %) (tramadol seul dans 4 décès, tramadol prédominant dans 15 décès et tramadol co-dominant dans 13 décès).

Morphine : 23 décès imputables (30 %) (morphine seule dans 2 décès, morphine prédominante dans 11 décès, morphine co-dominante dans 10 décès).

Codéine : 18 décès imputables (24 %) (codéine prédominante dans 7 décès, codéine co-dominante dans 11 décès).

Oxycodone : 5 décès imputables (6,5 %) (oxycodone seule dans 1 décès, oxycodone prédominante dans 2 décès, oxycodone co-dominante dans 2 décès).

Fentanyl : 3 décès imputables (4 %) (fentanyl prédominant dans 2 décès, fentanyl co-dominant dans 1 décès).

Paracétamol : 3 décès imputables (4 %) (paracétamol seul dans 1 décès, paracétamol prédominant dans 1 décès, paracétamol co-dominant dans 1 décès).

Aucun décès n'a impliqué les molécules suivantes : acide acétylsalicylique, buprénorphine, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, hydromorphone, nalbuphine, néfopam ou péthidine.

D'autres substances ont été impliquées de façon co-dominante, notamment le bromazépam (n=5), l'amitriptyline (n=3), le citalopram (n=3), l'oxazépam (n=3) et la zopiclone (n=3).

Mélanges de substances co-dominantes (29 décès)

Une association de plusieurs antalgiques a été retrouvée dans 5 cas et une association d'antalgiques et

de médicaments psychoactifs dans 24 cas.
Ces 29 décès sont repris dans les décès par substance précédemment listés.

Discussion et conclusions du rapporteur

Le nombre total de 83 décès inclus, relativement faible, est dû au fait qu'il s'agisse de la première année d'enquête. Il n'était pas mentionné le caractère exclusif de cette étude par rapport à DRAMES (un dossier ne peut pas être inclus dans les 2 études), cela a malheureusement entraîné des doubles déclarations de la part des analystes toxicologues. L'inclusion dans une étude plutôt que dans l'autre a été basée sur le critère « notion d'abus » (si notion d'abus, le cas est inclus dans DRAMES).

Les cas inclus concernent autant de femmes que d'hommes, contrairement à DRAMES où les hommes sont largement majoritaires. La moyenne d'âge est plus élevée avec 46,6 ans (vs 34 dans DRAMES).

Les trois substances les plus représentées dans l'étude Décès toxiques par antalgiques sont le tramadol (32 décès, 42 %), la morphine (23 décès, 30 %) et la codéine (18 décès, 24 %). Viennent ensuite, loin derrière, l'oxycodone (5 décès), le fentanyl et le paracétamol (3 décès chacun). Les autres antalgiques n'ont jamais été mis en cause.

Il serait cependant intéressant de relier ce nombre de décès au nombre annuel d'usagers de ces substances.

Puisque cette étude est nouvelle, il est difficile de comparer l'évolution des substances responsables des Décès toxiques par antalgiques.

Une augmentation du nombre de déclaration pour les années suivantes est espérée.

Discussion du comité technique

Le comité technique encourage le rapporteur à préciser davantage les critères d'inclusion de chacune des deux enquêtes DRAMES et DECES TOXIQUES PAR ANTALGIQUES, avec notamment la notion d'abus d'antalgiques dans un contexte de toxicomanie, qui oriente alors le cas dans DRAMES (même si difficile à connaître).

Il est proposé que d'autres médicaments utilisés comme antalgiques soient ajoutés à la liste initiale, tels que la kétamine, la prégabaline.

Il est également proposé d'étendre la source de recueil des données aux CEIP, CAPTV et CRPV.

Un des membres se demande pourquoi les intoxications médicamenteuses volontaires ne sont pas incluses dans DRAMES, alors qu'elles le sont dans l'étude DECES TOXIQUES PAR ANTALGIQUES. La réponse apportée précise que ce sont les recommandations de l'OEDT qui sont suivies pour DRAMES. Il est aussi précisé que cette étude a pour objectif de recueillir les décès toxiques par antalgiques, quel que soit le contexte et non de suivre et analyser tous les suicides.

Afin de rapporter des données au niveau d'exposition en France, il serait intéressant d'obtenir les données de vente 2013, par région si possible (régions à définir...) de toutes les substances antalgiques retenues en y ajoutant la codéine (indications : douleur et toux).

Avis du comité technique

L'ANSM félicite le CEIP de Grenoble pour l'analyse des données de cette première enquête, avec toutes les difficultés rencontrées lors de sa mise en place.

Il est précisé que cette étude sera reconduite pour l'année suivante par le biais de la convention 2015-2017 avec la Compagnie Nationale des Biologistes Analystes Experts (CNBAE).

Il est rappelé que l'objectif de DRAMES est de suivre les décès par substance dans un contexte d'addiction. Les critères d'inclusion de DRAMES suivent les recommandations de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) qui excluent le contexte suicidaire.

Afin de rapporter ces données au niveau d'exposition de la population aux médicaments antalgiques, les données de vente 2013 par région, si possible, seront demandées.

3.2.	Résultats de l'enquête ASOS 2014
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, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	CEIP de Bordeaux

L'enquête ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) est une étude transversale, réalisée par le CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) de Bordeaux, 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 prescription de ces antalgiques, d'évaluer le respect des règles de prescription des antalgiques, de voir l'évolution dans le temps des traitements par antalgiques stupéfiants.

En 2014, 167 pharmacies ont participé à l'enquête (taux de participation : 11,3 %) (211 pharmacies en 2013, 14,2 %) et 428 malades ont été inclus (534 en 2013).

Le nombre moyen de malades est de 2,56 par pharmacie par semaine (2,53 en 2013).

Les caractéristiques des patients inclus sont comparables à celles de 2013 avec un âge moyen de 65,2 ans (médiane : 67 ans ; 3-103 ans) ; les malades de 75 ans et plus représentaient 37,4 % des sujets inclus ; il y avait 60,8 % de femmes et 39,2 % d'hommes.

Comme en 2013, la majorité des ordonnances respecte les critères spécifiques d'une prescription de stupéfiants avec une ordonnance sécurisée (95,1 %), la posologie en toutes lettres (88,9 %), le carré de sécurité rempli (86,8 %) et un espace étroit entre la dernière ligne et la signature (72,4 %).

Les prescripteurs sont des médecins libéraux dans 82,9 % des cas et hospitaliers dans 17,1 %. Dans 81,5 % des cas, le prescripteur est généraliste, dans 18,5 % des cas, un autre spécialiste : cancérologue (29,3 % vs 37,1 % en 2013), rhumatologue (13,3 % vs 6,5 %), chirurgien orthopédique (9,3 % vs 1,6 %), hépato-gastroentérologue (5,3 % vs 9,7 %), anesthésiste-réanimateur (5,3 % vs 1,6 %), pneumologue (5,3 % vs 3,2 %), neurologues (4 % vs 0), hématologue (4 % vs 1,6 %), autres (24 %).

Les substances les plus prescrites sont la morphine (38 %), le fentanyl (34,3 %) et l'oxycodone, (25,8 %) (vs fentanyl 38,1 %, morphine 35,8 % et oxycodone 24,8 % en 2013).

Les spécialités les plus prescrites dans cette étude sont, comme en 2013, Durogésic® et génériques (30,6 %), Skénan® (18,6 %), Actiskénan® (16,4 %) et Oxycontin® (14,9 %).

Il s'agissait d'un nouveau traitement dans 19 % des cas, d'un traitement de plus d'un an dans 31,2 % des cas.

Le type de douleur associée à la prescription d'antalgiques stupéfiants était chronique dans 63,7 % des cas, aiguë dans 20,5 % et les deux dans 2,4 % (inconnu 13,4 %).

La prescription était dans une indication en rhumatologie (35,6 %), en cancérologie (30,1 %), en neurologie (14,7 %), autres (19,6 %).

Lorsque l'information était connue, la douleur était calmée dans 64,4 % des cas.

Trois prescriptions de sulfate de morphine ont pour indication traitement de substitution aux opiacés.

Cent-soixante-six (166) ordonnances concernent une prescription de fentanyl à action longue en rhumatologie (40,9 %), en cancérologie (34,8 %), en neurologie (11,3 %) et autres (15,6 %).

Vingt concernent une prescription de fentanyl à action rapide dont 9 sont conformes aux recommandations (indication cancer et traitement de fond aux opiacés), 6 dans une indication hors cancérologie et 4 sans traitement de fond (1 non renseignée).

Un autre médicament est associé dans 244 cas (57 %), dont paracétamol (46,4 %), prégabaline (10,5 %), tramadol (10,5 %), un anti-inflammatoire non stéroïdien (8,2 %).

Conclusion du rapporteur :

Par rapport aux précédentes, l'enquête ASOS 2014 montre une diminution du nombre de pharmacies participantes et un respect des règles de prescription similaire à 2013. La morphine et le fentanyl sont toujours en tête parmi les antalgiques stupéfiants prescrits avec une progression du sulfate de morphine qui le place, pour la première fois depuis 2010, en 1^{ère} position ; l'oxycodone est en 3^{ème} position, toujours en légère progression. Les indications rhumatologiques restent majoritaires, avec une augmentation du nombre de prescriptions par des rhumatologues.

Avis du Comité technique :

Le Comité technique propose de mettre ces données en perspectives avec les chiffres de vente mensuels des antalgiques stupéfiants cités dans le mois de l'étude.