

CT022017053

23/11/2017

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 — CT022017053

Séance du 23 novembre 2017

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent/excuse
Amélie DAVELUY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Basile CHRÉTIEN	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Élisabeth FRAUGER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène PEYRIÈRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anaïs SERRE	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Caroline VICTORRI-VIGNEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie GERARDIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marylène GUERLAIS	Invité CEIP-A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne BATISSE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bernard FAUCONNEAU	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Copyright et clause de confidentialité

Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la
Pharmacodépendance-Addictovigilance — CT022017053

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre./secrétaire, rédacteur, évaluateur)		
		Présent	Absent/excusé
Stéphanie PAIN	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"/>

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 de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marion AGUEDA	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luciano AMATO	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Émilie MONZON	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elena SALAZAR	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Equipe SYNAPS (Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie et médicament de l'addiction à l'alcool)

Catherine DEGUINES	Chef d'Equipe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<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 23 novembre 2017.

Acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ASOS	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées. Étude transversale annuelle réalisée auprès des pharmaciens et coordonnée par le CEIP-A de Bordeaux et ayant pour objectifs de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités d'utilisation, d'évaluer le respect des règles de prescription, de décrire l'évolution dans le temps de ces traitements et de recueillir l'opinion des pharmaciens sur leurs prescriptions
BNPV	Banque (ou Base) Nationale de Pharmacovigilance, appelée aussi ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance)
CAARUD	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
CAP	Centre AntiPoison
CAPTIV	Centre AntiPoison et Toxicovigilance
CEIP-A	Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance
CNSP	Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (avant 1 ^{er} octobre 2012)
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSAPA	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSP	Commission des Stupéfiants et Psychotropes (à partir du 1 ^{er} octobre 2012)
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.

Points	Sujets abordés	Action :
1.	Introduction Adoption du compte rendu de la séance précédente	Pour information
2.	Dossiers Produits — Substances (National)	
2.1	Présentation du suivi national d'addictovigilance des spécialités renfermant du zolpidem : bilan intermédiaire suite à la modification réglementaire du 10 avril 2017	Pour avis
2.2	Présentation de l'enquête d'addictovigilance sur la cocaïne/crack	Pour avis
2.3	Présentation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités renfermant de la kétamine	Pour avis
3.	Dossiers Thématiques	
3.1	Présentation de l'enquête annuelle Soumission chimique 2016	Pour information

Déroulement de la séance

1.	Introduction 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) Equipe Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants

L'adoption du compte-rendu de la réunion du 21 septembre 2017 est reportée.

Note post-réunion : Après avoir été mis à disposition à tous les CEIP-A, le 28 novembre 2017, sur la plateforme Agora pour relecture et validation, le compte-rendu du comité technique des CEIP-A du 21 septembre 2017 a été adopté le 8 décembre 2017.

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.1.	Présentation du suivi national d'addictovigilance des spécialités renfermant du zolpidem : bilan intermédiaire suite à la modification réglementaire du 10 avril 2017
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	Nantes

Le Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Nantes, rapporteur du suivi national, rappelle que plusieurs enquêtes nationales ont été menées sur le zolpidem. La première, qui portait sur la période 1993-2002, avait permis de mettre en évidence la problématique d'une dépendance touchant deux populations, à savoir :

- des sujets utilisant le zolpidem à finalité hypnotique et devenant dépendants du fait de la consommation de doses très importantes ;
- des personnes trouvant dans l'utilisation du zolpidem un effet « psychostimulant, quasi amphétaminique ».

Les enquêtes menées sur les périodes 2003-2010 et 2011-2013 ont permis de confirmer et d'accentuer ces constats. Il avait alors été proposé de rendre sa prescription obligatoire sur ordonnance sécurisée. L'arrêté rendant sa prescription obligatoire est paru le 7 janvier 2017 et est entré en application le 10 avril 2017.

Parallèlement, le suivi national a été poursuivi. La mesure rapide de l'impact de la nouvelle réglementation qui est présentée ce jour sera suivie, en 2018, d'un rapport d'enquête plus approfondi. Le rapporteur précise cependant que cette mesure d'impact suppose de développer des outils que les CEIP-A n'utilisent pas classiquement. Pour cette raison, l'étude ZORRO¹ a été initiée. Le Comité technique avait, enfin, abordé la question du possible report de la zopiclone.

Le rapporteur indique tout d'abord qu'une tendance à la diminution des ventes de zolpidem était observée dès 2013, avec une baisse de 7 % en officine et de 15 % en hôpital entre 2013 et 2016. Cette diminution s'est très largement accentuée avec l'inscription sur ordonnance sécurisée, qui a entraîné une chute de plus de 45% du nombre de comprimés vendus mensuellement en officine, soit une baisse de plus 11 millions de comprimés. Cette baisse a eu lieu en deux temps, lors de l'annonce de la mesure (janvier 2017) puis lors de son application (avril 2017). A l'hôpital, où la mesure sur l'ordonnance sécurisée ne s'applique pas, cette baisse s'est limitée à 17 %.

Nathalie RICHARD précise que le COMED² de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) a décidé de radier les spécialités pharmaceutiques contenant du zolpidem. Plusieurs hôpitaux ont pris des décisions similaires.

Le nombre de cas de pharmacovigilance et d'addictovigilance transmis aux laboratoires par l'ANSM augmente à compter de juin 2016, date à laquelle les CEIP-A ont commencé à renseigner, dans la base nationale de Pharmacovigilance, les cas graves dont ils avaient connaissance. L'augmentation constatée à cette date a donc pu être partiellement liée à cette nouvelle source de saisie. En revanche, le fait que cette hausse se poursuive suggère qu'une augmentation du nombre de cas a effectivement eu lieu.

¹ Zolpidem et Renforcement de la Réglementation des Ordonnances

² COMité du MEDicament

Copyright et clause de confidentialité

Séance du 23 novembre 2017

Le nombre d'autres cas reçus directement par les laboratoires est quant à lui passé de deux par mois à trois par mois en moyenne depuis l'évolution de la réglementation. Une analyse plus approfondie devra être menée dans l'enquête suivante afin de savoir si cette hausse peut être liée à un biais de notification.

A noter que l'ANSM ne transmet plus, désormais, les cas aux laboratoires. Le circuit de transfert de l'information évoluera donc à compter du quatrième trimestre 2017.

Le rapporteur indique ensuite que le zolpidem représentait 37,1 % des citations OSIAP³ en 2016, contre 28,3 % en 2017. Sur la période d'enquête, de mai à novembre 2016, cette proportion s'élevait à 30,36 % des citations, contre 19 % en mai 2017. En outre, alors que les personnes falsifiant les ordonnances étaient, auparavant, principalement des femmes, connues de l'officine, la majorité des cas est désormais constituée d'hommes, non connus de l'officine. Par ailleurs, la proportion d'ordonnances sécurisées et bizonnes par rapport à celle d'ordonnances simples croît. Enfin, la spécialité demandée est, le plus souvent, le STILNOX, et non plus la DCI zolpidem. Le rapporteur en conclut que la population recensée par les OSIAP s'est recentrée sur les profils les plus dépendants.

Nathalie RICHARD signale toutefois que cette augmentation du nombre d'hommes constituant le « noyau dur » de la population dépendante est relative, et non absolue. Elle peut simplement refléter la baisse du nombre de femmes utilisant des ordonnances falsifiées.

Un membre du comité technique confirme que les cas restants concernent probablement les addictions les plus sévères, y compris en termes de quantités consommées.

S'agissant de la problématique du report du zolpidem vers d'autres molécules, les ventes de zopiclone ont augmenté de 20 % entre décembre 2016 et mai 2017, soit plus de 3 millions de comprimés. Cela ne suffit pas cependant à « compenser » la baisse des ventes de zolpidem. En outre, cette hausse ne semble pas se poursuivre dans le temps.

Le rapporteur remarque qu'il n'a pas été constaté d'augmentation des prescriptions de zopiclone dans les hôpitaux. Le rapporteur serait aussi favorable à étudier le report vers l'hydroxyzine et l'alimémazine.

S'agissant du report vers le diazépam, les données disponibles s'avèrent trop fluctuantes pour être interprétées, même si une augmentation moyenne de 6 % semble être intervenue en milieu hospitalier pour le dosage à 10mg sur la période étudiée. Enfin, la consommation d'alprazolam ne semble pas avoir été impactée par la mesure, ce qui paraît « logique », puisqu'il s'agit d'un anxiolytique.

Propositions du rapporteur

Le rapporteur propose de poursuivre le suivi national, de rédiger un rapport complet en fin d'année 2018, et de réaliser une analyse ciblée lors de l'enquête zopiclone (prévue pour début 2018) pour évaluer un potentiel report.

Elle précise que le protocole ZORRO aura vocation à répondre à trois questions :

- l'impact de la mesure sur le nombre de consommateurs, grâce à une analyse approfondie des bases de données de l'assurance maladie ;
- l'impact sur les usages chroniques ou occasionnels ainsi que sur l'usage et le mésusage : ces aspects seront examinés en termes épidémiologiques, mais également cliniques, par le biais d'une étude ciblée sur les utilisateurs problématiques en ville, en CSAPA⁴ et en CAARUD⁵ ;
- l'ampleur et les raisons des reports de consommation : il conviendra d'étudier la perception de la mesure par les praticiens.

Discussion du Comité technique :

Le président du comité technique s'interroge effectivement sur la perception des hypnotiques par les médecins et les patients. L'évolution de la réglementation peut contribuer à faire évoluer cette perception, mais il estime qu'une réflexion plus large devrait s'engager sur les hypnotiques qui, en théorie, n'auraient vocation à être administrés que sur de très courtes durées.

³ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

⁴ Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

⁵ Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues

Copyright et clause de confidentialité

Le rapporteur a tout de même le sentiment d'une prise de conscience collective concernant les hypnotiques. Le faible report observé vers la zoplicone semble d'ailleurs aller en ce sens. L'étude ZORRO devrait d'ailleurs permettre de comprendre l'impact de la mesure auprès des médecins et des patients. Le fait d'avoir rendu obligatoire la prescription sur ordonnance sécurisée a, par exemple, probablement fourni aux médecins un argument supplémentaire pour refuser de le prescrire.

Un membre du comité technique remarque que de nombreux médecins ne disposent pas de logiciels leur permettant de remplir facilement les ordonnances sécurisées. Cette contrainte supplémentaire pourrait expliquer une partie de la réduction constatée.

Cette question sera abordée dans le cadre du protocole ZORRO. De plus, le nombre d'ordonnances bizones augmente. Ce point devra également être traité dans le cadre de l'étude OSIAP, dont les critères ne permettent pas, pour l'heure, de savoir si ces ordonnances bizones sont sécurisées ou non.

Le président juge en tous les cas intéressant de constater qu'une mesure réglementaire assez peu contraignante ait pu revêtir un impact majeur sur la consommation d'un médicament.

Le rapporteur estime que ce constat pose la question du réel besoin « de consommation » de zolpidem dans la population générale.

Un membre du comité technique remarque que la diminution interviendra probablement en deux temps. La mesure a en effet vocation, dans un premier temps, à limiter le nombre d'instaurations de traitement au zolpidem, ce qui a vraisemblablement causé la première chute de consommation. Dans un second temps, la mesure impacterait les populations dépendantes au zolpidem, le plus rapidement possible. Le niveau réel et durable d'exposition de la population au zolpidem ne sera donc connu qu'à plus long terme, lorsque le taux d'instauration se sera stabilisé.

Un membre du comité technique ajoute que la consommation par obtention illégale du produit pourrait augmenter.

Le rapporteur annonce par ailleurs que la HAS⁶ a modifié, en novembre 2017, ses recommandations de prise en charge de la dépression, en ouvrant la possibilité de coprescrire des benzodiazépines pendant les 15 premiers jours de traitement par antidépresseurs. Ce « retour en arrière » pourrait influencer la consommation des médicaments suivis et évalués par les CEIP-A.

Un membre du comité technique signale qu'un zolpidem en comprimé sublingual (EDLUAR[®]), non remboursé, est commercialisé. Elle demande si un suivi porte sur cette forme spécifique, qui pourrait faire l'objet d'abus et de reports.

Le rapporteur étudiera ce point.

Nathalie RICHARD ajoute qu'une demande d'AMM en procédure centralisée a été déposée pour une forme effervescente de zolpidem. L'ANSM a émis, sur cette demande, une réserve forte, qui a été suivie par le rapporteur européen.

Un évaluateur de l'ANSM relève que, sur demande de la Belgique, suite à la modification réglementaire réalisée en France, une *Non Urgent Information* (NUI) a été adressée, le matin même, par l'Agence européenne (EMA), à propos du potentiel d'abus et de dépendance du zolpidem.

Le président juge que cette démarche pourrait utilement être étendue à d'autres médicaments. Le recensement de ce type de cas dans plusieurs pays européens paraîtrait en effet susceptible de provoquer des rendus d'avis au niveau européen.

Un évaluateur de l'ANSM confirme que ce type de démarche pourrait être initié, par la France, pour des médicaments disposant d'une AMM européenne, et sur lesquels une enquête a déjà été réalisée, avec des cas concrets pouvant être présentés à l'Europe.

⁶ Haute Autorité de Santé
Copyright et clause de confidentialité
Séance du 23 novembre 2017

Conclusions et avis du Comité technique

Le Comité technique souhaite que le suivi national du zolpidem soit poursuivi afin d'évaluer l'évolution de sa consommation. Les potentiels reports induits par sa prescription rendue obligatoire sur ordonnance sécurisée seront analysés. Une enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de zopiclone est d'ailleurs planifiée pour début 2018.

Ces premières données seront présentées en Commission des Stupéfiants et psychotropes le 7 décembre 2017.

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.2	Présentation de l'enquête d'addictovigilance sur la cocaïne/crack
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	Montpellier

1. Introduction

En 2016, un signal local a été lancé par le CEIP-A de Montpellier, à la suite de la remontée de cas marquants concernant l'usage de cocaïne. Ce signal a par la suite été relayé par les centres d'addictovigilance de Bordeaux et Paris. Cela a justifié l'ouverture d'une enquête d'addictovigilance sur la cocaïne et la rédaction d'un MARS (Message d'Alerte Rapide Sanitaire) sur l'augmentation du nombre et la sévérité des intoxications au cours de l'été 2017.

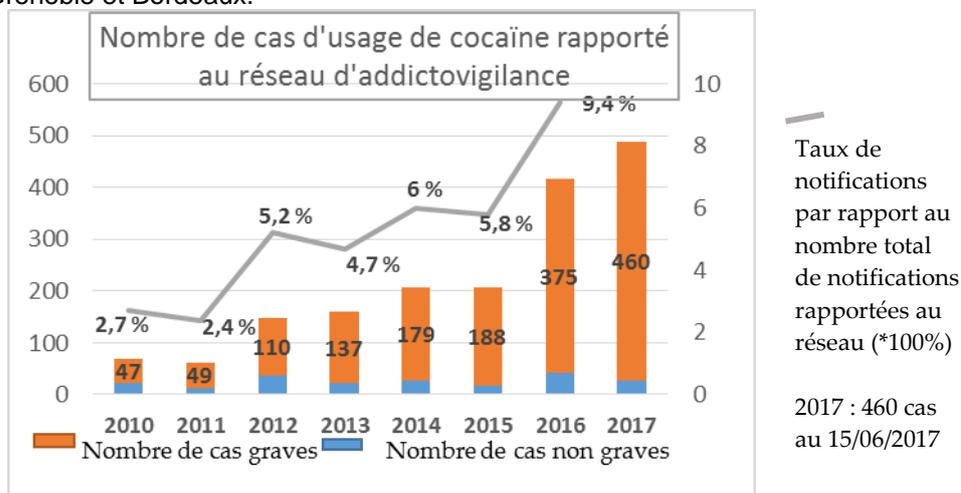
La cocaïne est un psychostimulant, actuellement deuxième substance illicite la plus consommée, après le cannabis. Son usage concerne 18,2 millions de personnes à l'échelle mondiale.

Le produit se présente sous la forme de chlorhydrate de cocaïne (poudre) ou de cocaïne-base encore appelée « crack » ou « free base ».

2. Données d'addictovigilance

Entre le 1^{er} janvier 2010 et le 15 juin 2017, 1 486 notifications ont été rapportées au réseau français d'addictovigilance. Leur proportion au sein du nombre total de notifications spontanées augmente (5,8 % en 2015 et 9,4 % en 2016), notamment pour les cas graves (188 en 2015, 375 en 2016 et 460 au 15/06/17).

Même si le nombre de déclarations augmente dans tous les centres, ces hausses sont davantage prononcées à Paris, Montpellier, Grenoble et Bordeaux.



75 % des consommateurs sont des hommes, d'un âge médian de 35 ans. Les patients vivent en famille dans 58 % des cas. 81 % des patients ont un logement, et 39 % ont une activité professionnelle. La polyconsommation est constatée dans 46 % des cas hors alcool, et dans 60 % des cas incluant l'alcool. Les usagers quotidiens représentent 50 % des notifications. La voie d'administration est nasale (50 %), fumée (25 %) et injectable (25 %). La forme notifiée était la poudre dans 70 % des cas et le « crack » dans 24 %, cette dernière devenant plus prégnante à partir de 2012 puis de 2016.

Les complications rapportées sont d'ordre psychiatrique (35 % des cas), cardiovasculaire (30 % des cas), neurologique (27 % des cas), infectieuses (12 % des cas), respiratoire (8 % des cas), et ORL (3 % des cas). Un syndrome de sevrage est rapporté dans près de 10 % des cas.

La prise en charge, renseignée dans 348 cas, passait majoritairement par une hospitalisation. Un décès a été rapporté dans 1,5 % des cas.

D'après les données de l'enquête annuelle OPPIDUM (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse), 15,9 % des sujets inclus ont consommé de la cocaïne en 2016, taux le plus élevé depuis 2006. Les personnes concernées sont majoritairement des hommes, âgés en moyenne de 33 ans. La part de consommateurs dont le niveau d'étude est supérieur au baccalauréat progresse par rapport aux années précédentes. Une polyconsommation est décrite dans 93 % des cas, et une dépendance alcoolique dans 26 % des cas. Près de 70 % des consommateurs suivent en outre un protocole de substitution aux opiacés. La voie d'administration IV reste stable et la voie nasale connaît une diminution, tandis que la voie inhalée atteint son plus haut taux depuis 2006. La part d'usagers quotidiens atteint 14 %, soit le taux le plus élevé depuis 2006. La part de sujets dépendants se stabilise autour de 30 %.

La consommation de « crack » est rapportée par 2,4 % des sujets inclus dans OPPIDUM, taux le plus élevé depuis 2006. Il s'agit majoritairement d'hommes, âgés en moyenne de 40 ans. Une polyconsommation est décrite dans 82 % des cas, et une dépendance alcoolique dans 32 % des cas. 45 % des sujets sont inclus dans un protocole de substitution aux opiacés, et une prise d'alcool est déclarée dans 48 % des cas. Une diminution de la consommation associée d'héroïne parmi les consommateurs de crack est observée depuis 2014. La part de sujets dépendants atteint 63 %.

Les données DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) montrent une stabilité du nombre de décès directement imputable à la cocaïne jusqu'en 2013, puis une augmentation en 2014 et 2015 (25 cas en 2010 et 44 cas en 2015) ; la cocaïne représentant désormais 13 % des décès directs. Les principales associations constatées concernent la combinaison cocaïne-héroïne et cocaïne-méthadone.

Les données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) national montrent un doublement de la population concernée depuis 2008, avec une augmentation de 107 % des hospitalisations. 50 % de ces admissions interviennent *via* les urgences. La diminution du nombre moyen de séjours par patient suggère que cette augmentation est bien liée à l'hospitalisation de nouveaux patients. La fréquence de nouveaux patients hospitalisés pour troubles mentaux liés à la consommation de cocaïne a augmenté de 185 % depuis 2008, contre 69 % pour les opiacés et 269 % pour le cannabis.

Les chiffres du PMSI par région mettent en évidence la problématique rencontrée hors métropole, qui avait déjà été remontée dans le cadre de l'enquête OPPIDUM. Plus globalement, tous les centres connaissent une augmentation. Cette dernière est cependant plus marquée en Corse, en Nouvelle-Aquitaine, en Occitanie, et en PACA.

Le dernier bulletin SINTES (Système d'identification national des toxiques et substances) met en évidence des teneurs en cocaïne très élevées parmi les échantillons prélevés. La publication de Zhu et al de 2014 a en outre démontré une forte corrélation entre la teneur de cocaïne et l'hospitalisation aux urgences.

3. Propositions du rapporteur

Le rapporteur propose de rédiger une note d'information nationale sur l'augmentation de la consommation de « crack » et de cocaïne et des teneurs en cocaïne. Un focus sur les complications liées au « crack » pourrait également être effectué, ainsi que sur les complications liées à certains produits de coupe (et notamment le lévamisole) et la problématique cocaïne/grossesse. Une communication spécifique par région pourrait être envisagée, et plus particulièrement hors métropole.

Conclusions du Comité technique

Le Comité technique s'accorde pour travailler sur la problématique cocaïne/grossesse.

S'agissant de la prévalence de la cocaïne dans les territoires d'outre-mer, un travail spécifique sera mené par les CEIP-A de Montpellier et de Bordeaux.

Les services d'urgence devront également être sensibilisés à la nécessité de mener des recherches analytiques de cocaïne plus systématiquement chez les sujets présentant des complications cardiovasculaires ou neurologiques.

Enfin une communication devra mettre en avant la prévalence et l'impact du crack, ainsi que l'augmentation des teneurs en cocaïne, et les dangers liés aux produits de coupe.

2.	Dossiers Produits — Substances (National)
2.3	Présentation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités renfermant de la kétamine
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	Marseille

1. Introduction

La kétamine a une AMM en tant qu'anesthésique général dissociatif. Deux utilisations hors AMM sont également encadrées par des recommandations, en cas de douleurs rebelles en situation de soins palliatifs avancés, et en cas de douleurs postopératoires. Il existe également des médicaments vétérinaires contenant de la kétamine. Par ailleurs, la kétamine fait l'objet d'une fabrication clandestine à des fins de trafic.

Son action prédominante est le blocage des récepteurs glutamatergiques NMDA. D'autres actions sont également rapportées (inhibition de la recapture des catécholamines, inhibition des récepteurs muscariniques, agoniste des récepteurs morphiniques de type mu et kappa) soulignant son caractère pleiotropique et complexe.

La kétamine est surveillée par le réseau français d'addictovigilance depuis 1997. Deux enquêtes sur la rétrocession de la kétamine ont été menées en 2009 et 2011. Lors des rapports de 2012 et 2014, le CEIP-A avait également mis en avant l'émergence de complications uronéphrologiques liées à la kétamine, également soulignées lors de cas marquants en CTCEIP-A.

En avril 2017, les préparations injectables de kétamine ont été inscrites sur la liste des stupéfiants.

En juin 2017, plusieurs atteintes hépatiques très sévères ont été signalées par les CRPV chez des patients grands brûlés, quatre cas ayant conduit à une transplantation hépatique. Ces signalements ont donné lieu à la diffusion d'un message d'alerte urgente, à l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé, et à une modification du RCP. Une enquête nationale de pharmacovigilance et une enquête nationale d'addictovigilance ont été ouvertes dans ce contexte.

2. Résultats

Le nombre d'ampoules vendues a été multiplié par 17 entre 2001 et 2016, pour atteindre presque 3 millions d'ampoules en 2016 (majoritairement la forme 10 mg/ml).

Données d'addictovigilance

Entre avril 2014 et juin 2017, 98 notifications spontanées (NotS) ont été analysées par le réseau d'addictovigilance, avec une nette augmentation par rapport aux périodes précédentes (24 sur la période 2002-2008, 33 sur 2009-2011, et 67 sur 2012-mars 2014, dont 19 dans le cadre d'une enquête spécifique du CEIP-A de Paris « contexte sexuel »). 13 DIVAS (divers autres signaux) ont également été identifiés, ainsi que 4 tentatives de suicide.

Il s'agit majoritairement d'hommes, âgés en moyenne de 28 ans. La forme est très rarement renseignée, mais la kétamine semble principalement consommée sous forme de poudre, généralement sniffée. Les phénomènes de polyconsommation (notamment avec les Médicaments de substitution aux opiacés) et de consommation très régulière connaissent une nette augmentation.

A partir de ces NotS, trois profils d'utilisation peuvent être distingués : l'usage récréatif dans un contexte festif, le contexte du « slam-chemsex », et l'utilisation à visée thérapeutique dans le traitement de la douleur. Une augmentation des cas de dépendance et des demandes de sevrage est observée. Les complications sanitaires graves sont de type psychiatrique, hépatobiliaire, neurologique, respiratoire ou rénal.

Toutes les régions sont concernées.

Les données OPPIDUM montrent également une augmentation des consommateurs de kétamine dans les CSAPA et CAARUD, avec 41 consommateurs en 2016, ainsi que de la polyconsommation. Un quart des sujets ont une consommation hebdomadaire ou quotidienne, et 8 % sont dépendants. L'analyse de disproportionnalité sur l'ensemble des 100 Médicaments rapportés dans OPPIDUM en 2016, classe la kétamine en 14^{ème} position sur l'abus/dépendance (PRR = 3,5 (2,5-4,8)).

Cinq cas de soumission chimique ont été rapportés sur la période 2013-2016 (contre 2 en 10 ans), ainsi que deux OSIAP, en lien avec 5 DIVAS rapportés en fin d'année 2015. Après ces signalements, des messages d'alerte ont été diffusés par les ARS et relayés dans un courrier du CNOP.

Dans l'enquête DRAMES, la kétamine est responsable de quatre décès sur seulement 1 année (2016), contre 2 décès rapportés en 13 ans (période 2002-2015). Un décès est également rapporté en 2016 dans l'enquête sur les décès toxiques par antalgiques (DTA).

La consultation des forums d'usagers sur internet met en évidence des cas de surdosages volontaires, mais également des cas de mésusage lié au manque de surveillance concernant les perfusions de kétamine à domicile.

Les saisies des douanes ont été multipliées par 10 entre 2016 et 2017. Le nombre de vols a aussi très largement augmenté entre 2015 et 2017.

Utilisation hors AMM

L'usage hors AMM de la kétamine dans le traitement de la douleur tend à se banaliser, avec un niveau de preuve faible, souligné par des méta-analyses récentes et une grande variabilité des protocoles d'utilisation. Ces facteurs exposent à un risque de mésusage et d'addiction, et posent la question de la surveillance des traitements.

Par ailleurs, l'usage de la kétamine en psychiatrie augmente fortement aux Etats-Unis, selon des « protocoles très hétérogènes » à la recherche d'un effet antidépresseur plus rapide mais transitoires, conduisant à des injections répétées et ainsi exposant à des effets indésirables et à un risque d'abus.

Complications liées à l'usage répété de la kétamine

La littérature met en évidence des complications vésicales et néphrologiques graves, qu'il s'agisse de cystites interstitielles, de diminution de la capacité vésicale avec des lésions érythémateuses, de sténoses bilatérales des uretères, de rétentions urinaires chroniques, voire d'hydronéphroses, d'insuffisances rénales, ou de nécroses papillaires. Ces complications peuvent mener à une cystoplastie ou à une cystectomie. De nombreux travaux expérimentaux ont souligné l'effet pharmacologique direct de la kétamine sur le tissu urothélial (inflammation, apoptose, altération endothéliale...)

Des complications hépatobiliaires sont également constatées. Elles se manifestent par des douleurs épigastriques, des dilatations biliaires, des kystes du cholédoque, des cholangites ischémiques ou sclérosantes, des hépatites. Des travaux expérimentaux suggèrent au niveau hépatique des processus de dégénérescences mitochondriales et/ou d'apoptose et au niveau biliaire, des effets sur la musculature lisse et/ou une action sur le sphincter d'Oddi.

3. Conclusion et proposition du rapporteur

L'accessibilité et l'usage hors AMM de la kétamine sont en nette augmentation, dans un contexte de risque sanitaire très important. Parallèlement, tous les signaux d'addictovigilance émanant des outils des CEIP-A convergent vers un signal d'alerte.

Le rapporteur propose de :

- faire une communication ciblée sur le potentiel d'abus et d'usage détourné de la kétamine et des risques associés auprès des intervenants en milieu festif, CSAPA, CAARUD et associations d'usagers ;
- réaliser une étude d'utilisation sur la kétamine ;
- mieux identifier/caractériser/expertiser la kétamine illicite ;
- poursuivre l'enquête d'addictovigilance et le suivi des formes S et R de kétamine ;
- sensibiliser les professionnels de santé aux risques de complications somatiques lors d'usage prolongé, en ciblant les urologues, les néphrologues, les hépato-gastro-entérologues, et les professionnels de la douleur ainsi que les psychiatres ;
- améliorer le libellé du RCP en modifiant les mentions relatives au risque d'abus et aux complications uronéphrologiques ;

- mettre à jour les recommandations sur l'usage de kétamine avec la Haute Autorité de Santé avec la constitution d'un groupe multidisciplinaire.

Discussion du Comité technique :

Le comité technique souligne que quel que soit le contexte de l'usage hors AMM de la kétamine, les risques de complications graves ne sont pas connus par les professionnels de santé. L'importante augmentation des ventes de kétamine expose un plus grand nombre de personnes à ces risques de complications. S'agissant d'un usage hors AMM, les données disponibles ne permettent pas d'identifier avec précision le seuil de cette toxicité en termes de dose cumulée et de fréquence d'administration. Néanmoins, les cas remontés et l'analyse de la littérature scientifiques suggèrent que des effets indésirables graves peuvent apparaître après seulement quelques semaines lorsque de fortes doses sont administrées.

Le rapporteur propose de réitérer l'étude rétrocession (en prospectif et non rétrospectif) sur la kétamine via les PUI, permettant de mieux documenter l'usage de la kétamine rétrocedée dans la vraie vie : indication, dose, stockage, suivi d'administrations, devenir des ampoules non administration

Conclusions et avis du Comité technique

Le Comité technique s'accorde pour mettre en œuvre les propositions exposées par le rapporteur.

3.	Dossiers Thématiques
3.1	Présentation de l'enquête annuelle Soumission chimique 2016
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits — Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP-A en charge du dossier	Paris

Le rapporteur rappelle que la soumission chimique désigne l'administration, à des fins criminelles ou délictuelles, de substances psychoactives, à l'insu de la victime ou sous la menace. La vulnérabilité chimique désigne l'agression subie sous l'influence de substances psychoactives consommées volontairement par la victime. Dans ce dernier cas, la distinction est effectuée entre les substances médicamenteuses (SM), les substances non médicamenteuses (SNM) et l'association des deux.

409 observations ont été reçues en 2016, soit une diminution de 13 % par rapport à 2015. Ces observations proviennent majoritairement des laboratoires de toxicologie et des urgences médico-judiciaires (UMJ). 70 fiches ont été exclues car elles constituaient des doublons ou ne correspondaient pas à une soumission chimique. La diminution des notifications constatée pour certains laboratoires s'explique par le fait qu'ils avaient initialement transmis l'ensemble des cas de soumission chimique observés depuis plusieurs années, et ne transmettent désormais plus que les cas constatés pendant l'année en cours. 95 % des 339 cas retenus portent en effet sur l'année 2016.

Les CEIP-A ayant rapporté le plus de cas sont ceux de Paris avec plus de la moitié des cas (54,3%), suivi de, Toulouse (11,8%), Lille (9%) et Bordeaux (7%).

Sur les 215 cas de soumission chimique recensés, 42 sont considérés comme des soumissions chimiques vraisemblables, dont 37 cas chez l'adulte et 5 cas chez l'enfant, et 173 cas sont considérés comme des soumissions chimiques probables. Les 124 cas de vulnérabilité chimique se répartissent en 91 cas liés à des SMN, 4 cas liés à des SM, et 29 cas liés à une combinaison des deux.

Les soumissions chimiques d'imputabilité vraisemblable ne représentent ainsi plus que 12 % des cas, contre 24 % en 2009. Cette diminution est probablement liée à la baisse du nombre d'analyses toxicologiques spécifiques. Les 37 cas recensés chez l'adulte concernent majoritairement des femmes, âgées en moyenne de 33 ans, avec un dépôt de plainte dans 90 % des cas. Les soumissions chimiques interviennent souvent dans la sphère privée, avec amnésie dans 64 % des cas. 68 % des notifications concernent une agression sexuelle.

Les 5 cas signalés pour des enfants concernaient des enfants âgés de 7 à 13 ans. Les auteurs faisaient généralement partie de l'entourage de la victime. Les cas recensés regroupent des agressions sexuelles, des maltraitances et une sédation dans un but d'homicide.

Les substances retrouvées sont principalement des benzodiazépines (58 %) ou des antihistaminiques (13 %), ainsi que des SNM (23 %). Depuis 2013, l'évolution des substances retrouvées fait ainsi apparaître une disparition des opiacés et une augmentation des SNM. Les benzodiazépines concernées sont principalement le zolpidem (30 %), l'alprazolam (23 %) et le bromazépam (17 %). Les principaux antihistaminiques retrouvés sont la doxylamine et l'hydroxyzine. Parmi les SNM, cinq cas de MDMA, trois cas de cannabis, deux cas de cocaïne, un cas de GHB et un cas avec de l'alcool ont été observés.

Le rapporteur décrit ensuite les 173 cas de soumissions chimiques d'imputabilité possible, qui ont majoritairement concerné des femmes, âgées en moyenne de 38 ans. 88 % des cas ont donné lieu à un dépôt de plainte et la majeure partie d'entre eux concernaient une agression sexuelle (75 %). Ces cas restent incomplets en raison d'une analyse clinique ou toxicologique insuffisante, inexistante ou trop tardive.

91 des 124 cas de vulnérabilités chimiques impliquent une SNM. Ils concernent principalement des femmes, âgées en moyenne de 25 ans, ayant déposé plainte dans 89 % des cas, et ayant subi une agression sexuelle

dans 88 % des cas. L'alcool constituait la principale substance impliquée dans 98% (63 % des cas où elle était la seule substance), le cannabis dans 31 % des cas, et la cocaïne dans 12 %.

Parmi les 29 cas de combinaison entre SM et SNM, l'alcool a été retrouvé dans 93 % des cas, et le cannabis dans 34 % des cas. L'association entre alcool et médicament a été retrouvée dans 11 cas, et l'association entre cannabis et médicament dans 2 cas. Enfin, les SM seules ayant été retrouvées dans les 4 cas de vulnérabilité sont diverses avec notamment des benzodiazépines (bromazépan, zolpidem) les opiacés (codéine, tramadol) et la rispéridone.

La principale problématique de l'enquête réside dans les analyses toxicologiques, qui se raréfient du fait de l'absence de moyens, particulièrement lorsqu'aucune personne susceptible d'être incriminée n'est identifiée.

Discussion du comité technique

Un membre du comité technique souhaite savoir si le cas GHB correspondait à du GBL. Le rapporteur ne le lui confirme pas du fait de l'absence d'analyses toxicologiques du produit.

Un membre du comité technique souligne la place importante de l'alcool seul dans les vulnérabilités chimiques, alors même que toutes les personnes ayant effectué un signalement étaient persuadées d'avoir ingéré une autre substance. Il estime qu'il est absolument nécessaire de communiquer clairement sur le fait que l'alcool seul peut provoquer des vulnérabilités, auprès du grand public, mais également des victimes.

Une communication sur la vulnérabilité chimique, qui reste méconnue du grand public et qui représente un réel danger pourrait être réalisée.

Le président du comité technique abonde en ce sens.

Un membre du comité technique ajoute que cette prise de conscience devient d'autant plus importante avec l'évolution des modes de consommation de l'alcool, notamment chez les jeunes.

Nathalie RICHARD remarque qu'une campagne de communication relativement récente sur la consommation d'alcool mettait en avant cette réalité.

Le président du comité technique propose d'effectuer une nouvelle campagne de communication, en y ajoutant la problématique du cannabis.

Nathalie RICHARD souligne que ce type de communication ne relève pas du ressort de l'ANSM. Il lui semble en revanche pertinent de transmettre ces informations à la MILDECA⁷ qui prévoit déjà ce type de prévention dans le futur plan gouvernemental contre les addictions (notamment alcool et cannabis).

Le rapporteur signale cependant que l'enquête fait état de seulement 4 cas de vulnérabilités impliquant une SM et 29 cas associant SM et SNM. Ces cas ne sont donc pas majoritaires.

Le président du comité technique s'enquiert d'éventuelles pistes d'amélioration des données recueillies, notamment en termes d'analyses toxicologiques.

Le rapporteur explique que les difficultés actuelles proviennent du fait que la police ne réquisitionne pas les tubes pour les faire analyser dès lors qu'aucun agresseur potentiel n'a été identifié. Elle suppose qu'il serait possible de faire analyser l'ensemble des tubes non réquisitionnés dans le cadre des procédures judiciaires.

Nathalie RICHARD indique que ce travail avait été effectué quelques années auparavant. La réalisation d'une telle étude se heurte cependant à la problématique de moyens financiers dont disposent les toxicologues-analystes.

Conclusions et avis du Comité technique

Le Comité technique souligne la nécessité de solliciter, auprès de la MILDECA, un financement spécifique permettant de rechercher les substances potentiellement impliquées dans les cas de soumissions chimiques, même lorsque les prélèvements biologiques n'ont pas fait l'objet d'une

⁷ Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives
Copyright et clause de confidentialité

réquisition judiciaire. La réflexion sur cette action s'appuiera sur la base de l'étude qui avait été réalisée quelques années auparavant.

Au-delà, la demande d'une nouvelle campagne de communication sur la problématique de la soumission chimique et de la vulnérabilité chimique pourrait être adressée à la MILDECA, en insistant notamment sur les dangers de l'alcool seul et du cannabis.

Les associations d'assureurs et d'aide aux victimes pourraient également être mobilisées sur ce sujet en raison des nombreux traumatismes subis.

