
Retour sur la séance du 12 janvier 2017 de la Commission des stupéfiants et psychotropes

Buprénorphine haut dosage (BHD) : Document de réduction des risques à destination des patients

La buprénorphine haut dosage (BHD) est indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes. Le Subutex® 0,4 mg, 2 mg et 8 mg, est commercialisé depuis 1996 et les premiers génériques depuis 2006.

Depuis la mise sur le marché des génériques, l'ANSM a ouvert un suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance coordonné par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble. Les résultats de ce suivi, sur la période allant du 1^{er} octobre 2012 au 31 juillet 2015, ont été présentés à la Commission des stupéfiants et psychotropes le 4 février 2016.

Lors de cette séance, le risque identifié et connu de mésusage et d'injection, notamment inducteur de complications infectieuses, a été rappelé et les membres ont souhaité que des travaux soient menés pour améliorer l'usage des médicaments et la trajectoire des patients.

La mise à jour d'un « carnet patient » élaboré par le laboratoire titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du Subutex®, validé il y a plusieurs années par l'ANSM a été présentée à la Commission. Ce document a pour objectif d'informer les patients sur les modalités d'administration des comprimés sublinguaux et sur les risques liés au traitement. Il n'est pas réglementairement imposé par le plan de gestion des risques (PGR) de ces médicaments. Le médicament qui associe la BHD et la naloxone (Suboxone®) fait l'objet de mesures additionnelles de réduction du risque dans le cadre de son PGR.

Bien que la BHD soit prescrite depuis la fin des années 90, les membres de la Commission ont estimé qu'il était nécessaire de « réactiver » l'information sur ces spécialités tant à l'initiation qu'en cours de traitement, auprès des prescripteurs et des usagers.

Ainsi, considérant les risques identifiés et connus liés à la buprénorphine haut dosage, la Commission des stupéfiants et psychotropes a estimé que la diffusion d'un livret patient pour la spécialité Subutex® et ses génériques était pertinente et utile dans la pratique.

La Commission a également évoqué l'intérêt que ce document soit traduit en plusieurs langues étrangères (anglais notamment).

Méthylphénidate Rapport actualisé sur les données d'utilisation et de sécurité en France et enquête officielle d'addictovigilance des spécialités contenant du méthylphénidate

Le méthylphénidate (MPH) est un psychostimulant indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes. Les spécialités disponibles en France sont : Ritaline® à libération immédiate, Ritaline® LP, Concerta® LP, Quasym® LP et Medikinet® LP. La Ritaline® à libération immédiate est la première spécialité à avoir été commercialisée en France en 1996 et Medikinet® LP la dernière en 2015.

En France, le TDAH concernerait environ 2 % à 5 % des enfants d'âge scolaire.

En France, le méthylphénidate n'est pas indiqué en initiation dans le traitement du TDAH chez l'adulte. Chez les adultes dont le traitement a été initié dans l'enfance ou à l'adolescence et qui a montré un bénéfice évident et pour lesquels les symptômes persistent, il peut être approprié de poursuivre ce traitement.

En juillet 2013, l'ANSM a publié un état des lieux de l'utilisation du MPH et de sa sécurité d'emploi en France.

Un projet de mise à jour de ce rapport intégrant notamment les données d'utilisation issues du SNIIRAM (Système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie) jusqu'à fin décembre 2014, a été présenté à la Commission :

- les ventes de spécialités à base de MPH sont en constante augmentation depuis 1996 quels que soient le sexe et la catégorie d'âge, mais les ventes en France restent bien inférieures à celles observées dans d'autres pays européens et aux Etats-Unis ;
- les initiations de traitement concernent principalement des enfants âgés de 6 à 11 ans avec un nombre restreint d'initiatives chez l'adulte ;
- un tiers des primo-prescriptions est réalisé par des médecins libéraux (50% de médecins généralistes et 50% de spécialistes) dans le non-respect des conditions de prescriptions réglementaires qui imposent une primo-prescription hospitalière annuelle ;
- les risques neuropsychiatriques, cardiovasculaires, cérébro-vasculaires et de ralentissement de la croissance staturo-pondérale nécessitent une surveillance particulière. Les études récentes publiées confirment ces risques. Les données collectées n'ont pas identifié de nouveau risque ;
- absence de données sur les effets à long terme du traitement ;
- mise en évidence d'initiatives de traitement chez des adultes atteints de TDAH. Cette utilisation hors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pourrait favoriser la survenue d'effets indésirables notamment cardiovasculaires et cérébrovasculaires ;
- les conditions de prescription et de délivrance (CPD) du méthylphénidate mises en place en France semblent toutefois limiter les pratiques de mésusage et d'usage détourné.

Le suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance, débuté en 2006, sera poursuivi et une communication auprès des professionnels de santé sur les risques et les conditions d'utilisation du méthylphénidate est prévue par l'ANSM.

Par ailleurs, une enquête nationale d'addictovigilance, confiée au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Paris, a été ouverte en 2004 en raison de signalements d'usage détourné et de prescriptions chez l'adulte, en dehors de l'AMM.

Son actualisation, présentée à la Commission, permet de faire un nouvel état des lieux sur l'usage détourné des spécialités renfermant du MPH et de mesurer l'impact du rappel des CPD réalisé par l'ANSM en septembre 2012 :

- une augmentation croissante du volume des ventes de MPH en officine, toutes spécialités et tous dosages confondus, depuis 2005 ;
- le nombre de cas signalés d'abus/dépendance avérés ou suspectés était stable entre 2013 et 2014, mais a augmenté entre 2014 et 2015 ;
- ces cas concernent majoritairement des hommes (79,5 %) ;
- des troubles cardiovasculaires avec tachycardie (infarctus du myocarde, malaise avec douleurs thoraciques...) ;
- des troubles neuropsychiatriques (cas d'agitation/agressivité et états délirants confusionnels ou psychotiques) ;
- des complications inflammatoires et infectieuses liées à l'injection pour 10 cas (principalement des abcès cutanés) ;
- le nombre d'ordonnances falsifiées est en forte augmentation entre 2014 et 2015 ;
- le nombre de cas est toujours plus important dans la région PACA-Corse, mais on constate une augmentation dans les régions Languedoc-Roussillon, Auvergne, Pays de la Loire, Ile de France, Rhône-Alpes et Lorraine ;
- une proportion importante de prescriptions hors AMM ;

La Commission s'étonne du nombre important de primo-prescription par des médecins libéraux, mais insiste sur la difficulté d'accès aux médecins spécialistes avec un temps d'attente de un à deux ans dans certaines régions pour un diagnostic de TDAH.

Considérant les prescriptions du méthylphénidate hors autorisation de mise sur le marché (AMM), l'augmentation du nombre de cas d'abus et de détournement, les risques cardiovasculaires et neuropsychiatriques et les risques inflammatoires et infectieux liés à l'injection du méthylphénidate, la Commission est favorable à la diffusion d'un nouveau rappel des conditions de prescription et de délivrance, précisant les différents risques chez l'adulte liés à l'abus et au détournement du méthylphénidate.

Nouvelles substances psychoactives (NPS) : Rapport sur les cas d'usage de NPS rapportés au réseau d'addictovigilance entre 2009 et 2014 et mesures à prendre

L'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) désigne sous les termes de « nouvelles substances psychoactives (New Psychoactive Substances ou NPS), toute substance consommée à des fins abusives, pure ou en préparation, n'étant contrôlée ni par la Convention unique des Nations Unies sur les stupéfiants de 1961, ni par la Convention des Nations Unies sur les substances psychotropes de 1971, et qui peut représenter une menace pour la santé publique ».

Le nombre de nouvelles substances différentes rapportées par an est en constante évolution dans le monde. En France, au 1^{er} juin 2015, 195 nouvelles substances ont été recensées.

La diffusion de ces substances a des conséquences sanitaires (toxicité aiguë et chronique) et sociales (incidence sur l'ordre public et activités criminelles).

La problématique de santé publique des NPS est inscrite dans le Plan gouvernemental de lutte contre la drogue et les conduites addictives 2013-2017, piloté par la mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA), et a conduit à l'élaboration d'un guide sur les NPS destiné aux services d'accueil des urgences¹.

Afin d'enrichir les connaissances sur les NPS, l'ANSM a réalisé une synthèse des données cliniques et épidémiologiques sur leur consommation, rapportées par le réseau d'addictovigilance sur le territoire national. Cette synthèse, présentée à la Commission des stupéfiants et psychotropes, montre :

- une forte augmentation du nombre de cas d'usage entre 2009 et 2014 ;
- trois types d'effets principalement observés : les effets psychiatriques (agitation, confusion, euphorie, agressivité, hallucinations, insomnie...), les effets cardiovasculaires (tachycardie, palpitations...) et les effets neurologiques (sommolence, convulsions...). Une mydriase est également souvent observée.
- quatorze décès impliquant une NPS entre 2009 et 2014.
- les effets des NPS plus puissants que ceux des substances qu'ils imitent, telles que les cannabinoïdes de synthèse par rapport au cannabis ou la PMMA (paraméthoxyméthamphétamine) par rapport à la MDMA (ecstasy).
- le risque lié à la consommation de NPS majoré par la marge étroite entre la dose recherchée et la dose toxique et par la méconnaissance des usagers sur les NPS, sur les produits qu'ils pensent consommer et sur la dose consommée et/ou à consommer.
- une forte sous-notification des cas d'usage de substances psychoactives.

La détection précoce des NPS et des risques associés est la clé pour renforcer la prévention et le traitement des troubles liés à l'usage de telles substances.

Le guide sur les NPS de la MILDECA propose un protocole accompagnant la prise en charge thérapeutique lors d'une suspicion d'intoxication à ces produits².

L'ANSM et le réseau d'addictovigilance ont souhaité d'une part, renforcer l'information sur les NPS en publiant sur le site Internet de l'Agence, les données du réseau sous la forme d'une fiche synthétique et de fiches spécifiques par famille de produits, et d'autre part, de promouvoir ce protocole en proposant une aide à la déclaration et à la documentation des cas sanitaires liés à la consommation de NPS en élaborant une fiche pratique à l'attention des médecins cliniciens.

Outre les mesures de réduction des risques liés à l'utilisation des nouveaux produits de synthèse (NPS) déjà mises en place par l'ANSM ou qui vont l'être prochainement, la Commission des stupéfiants et psychotropes recommande d'autres mesures telles que l'élaboration par les acteurs de terrain d'une campagne d'information sur la réduction des risques liés à la consommation de NPS, sur la base des données issues de l'ANSM ou la transmission de l'information aux services de soins universitaires et scolaires, aux associations étudiantes, etc. et par la mise à disposition de supports de communication tels que des dépliants (« flyers ») ou des affiches.

Naloxone intramusculaire (IM) : Evaluation des risques en vue de l'examen de l'exonération de la réglementation de la liste I des substances vénéneuses

La naloxone est un antagoniste opioïde indiqué en cas de surdosage aux opioïdes et disponible en France en ampoule injectable depuis 1977. Elle est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses.

En France, Nalscue® 0,9 mg/ 0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose, est disponible depuis juillet 2016 dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc). Cette spécialité a été exonérée de l'inscription sur la liste I des substances vénéneuses par arrêté du 13 octobre 2015 et, par conséquent, n'est pas soumise à prescription médicale obligatoire (PMO).

Une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une autre spécialité dosée à 0,91 mg / ml de naloxone en solution injectable (intramusculaire) en seringue pré-remplie est en cours d'évaluation à l'ANSM.

Or, la voie d'administration (intramusculaire) et la dose n'entrent pas dans le cadre de l'arrêté d'exonération du 13 octobre 2015.

L'évaluation des risques de l'utilisation de la naloxone par voie intramusculaire a été présentée à la Commission

¹ <http://www.drogues.gouv.fr/actualites/nouvelles-substances-psychoactives-publication-dun-guide-services-durgences>

² http://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/brochure_elsa_nsp.pdf

des stupéfiants et psychotropes qui a considéré qu'il y avait une absence de risque direct ou indirect pour la santé, en cas de recours à la naloxone par voie intramusculaire par un non-professionnel de santé et en dehors de tout cadre médical, à la dose maximale remise au public de 3,64 mg de naloxone anhydre.

La Commission des stupéfiants et psychotropes est donc favorable à l'exonération de la liste I des substances vénéneuses de la naloxone par voie intramusculaire, à la dose maximale remise au public de 3,64 mg de naloxone anhydre.

Benzodiazépines : Mise à jour du rapport « Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France » de décembre 2013

L'ANSM a présenté à la Commission l'actualisation de l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines (BZD) en France de 2012 à 2015.

Cette actualisation sera prochainement publiée sur le site Internet de l'ANSM.

Les avis rendus par les Commissions consultatives de l'ANSM constituent un des éléments pris en compte dans la décision du Directeur général de l'ANSM. Les avis des Commissions ne préjugent pas des décisions de l'ANSM. Ce texte est un relevé des principales conclusions des dossiers inscrits à l'ordre du jour et ne constitue pas le compte rendu de la séance qui sera publié prochainement.