

COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

Compte-rendu de la 96^{ième} réunion du 14 février 2012
Adopté le 19 avril 2012

LISTE DES PARTICIPANTS	2
1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS	3
2. QUORUM	3
3. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 6 DECEMBRE 2011	3
4. RESULTATS DU SUIVI NATIONAL DES SPECIALITES CONTENANT DU TRAMADOL.....	4
5. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DE L'ARTANE® (TRIHXYPHENIDYLE) ET DES ANTIPARKINSONIENS ANTICHOLINERGIQUES.....	10
6. ACTUALISATION DE L'ENQUETE D'ADDICTOVIGILANCE DU STABLON® (TIANEPTINE)	19
7. PRESENTATION DU BILAN DU GROUPE DE TRAVAIL « RECOMMANDATIONS GALENIQUES ET PREVENTION DU DETOURNEMENT DES MEDICAMENTS » ET PERSPECTIVES.....	22

Mots clés : Stablon®, tianeptine, anticholinergiques, antiparkinsoniens, Artane®, Lepticur®, Akineton®, Parkinane®, trihexiphénidyle, tropatépine, bipéridène, tramadol, Topalgic®, contramal, recommandations galéniques, détournement médicaments

LISTE DES PARTICIPANTS

ÉTAIENT PRÉSENTS

MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

Mme RICHARD, représentant le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé,

M. HERSZKOWICZ, représentant le Directeur Général de la Santé,

Mme PARENT, représentant le Directeur Général des Douanes et Droits Indirects,

M. ETCHEVERRY, représentant le Directeur général de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services,

M. JULIEN, représentant le Directeur des Sports,

Mme PFLETSCHINGER, représentant le Président de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie,

Mme CADET-TAIROU, représentant le Directeur de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,

Mme GUILLEMER, représentant le Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,

Mme DURAND, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens,

- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en pharmacologie : M. MALLARET (Président), M. BORDET (membre titulaire), Mme DEBRUYNE (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative), Mme GIBAJA (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative), M. LAGIER (membre titulaire), Mme LAPEYRE-MESTRE (membre titulaire),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge des addictions : M. BINDER (membre titulaire), M. KAMMERER (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative), M. MAGNIN (membre titulaire), M. POLOMENI (membre titulaire), M. QUESTEL (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative),
- En qualité de psychiatre : M. BAILLY (membre titulaire),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge de la douleur : Mme COLLIN (membre suppléant ayant voix délibérative),
- En qualité de toxicologue analyste : M. GAULIER (membre suppléant ayant voix délibérative),
- En qualité de pharmacien hospitalier : M. BEAUVÉRIE (membre titulaire), M. LAVAL (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative),
- En qualité de pharmacien d'officine : M. ROBINET (membre titulaire),
- En qualité de représentant de l'Académie de Pharmacie : M. LAMARCHE (membre titulaire),
- En qualité de représentant des organismes représentatifs des fabricants de produits pharmaceutiques : Mme SIBENALER (membre titulaire),
- En qualité de représentant des producteurs de matières premières stupéfiantes ou psychotropes : Mme AVRIL (membre titulaire),

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 5 :

Mme ROUSSIN (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Toulouse)

Dans le cadre du point 6 :

Mme DEBRUYNE (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Caen)

Dans le cadre du point 7 :

Mme GIBAJA (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Nancy)

SECRETARIAT DE LA COMMISSION

M. COLLIN, Mme COURNÉ, Mme FABREGUETTES, M. LUCAS, Mme MESSINA.

ÉTAIENT EXCUSÉS

M. GENY, représentant le Chef de l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants,

M. RAULT et M. OUSTRIC, représentants le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins,

M. VIAL, représentant le Président de la Commission Nationale de Pharmacovigilance,

M. DE HARO, représentant le réseau de toxicovigilance,

Mme JOLLIET, M. DELILE, M. KARILA, M. MONTASTRUC, M. SCHMITT, M. THIRION, M. QUENEAU, M. SERRIE

1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Plusieurs situations de conflits d'intérêts ont été déclarées et évaluées préalablement à la séance pour les membres présents lors de la réunion. Ainsi, Mme Avril n'était pas présente lors des points 5 et 6 en raison de son activité de directeur général de Francopia, filiale de Sanofi-Aventis. M. Bordet n'était pas présent lors du point 7, en raison de son activité pour le laboratoire Servier en qualité d'investigateur principal dans le cadre de l'évaluation d'un agent neuroprotecteur.

2. QUORUM

Après vérification du quorum, le Président ouvre la séance.

3. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 6 DECEMBRE 2011

Le compte-rendu de la réunion de la Commission du 6 décembre 2011 est adopté sans modification à l'unanimité des membres présents.

4. RESULTATS DU SUIVI NATIONAL DES SPECIALITES CONTENANT DU TRAMADOL

Le tramadol est un antalgique de palier II selon la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Commercialisé en Allemagne depuis 1977 et en France depuis 1997, il est aujourd'hui présent dans de nombreux médicaments indiqués dans le traitement des douleurs modérées à sévères et commercialisés sous différentes formes (forme orale à libération immédiate ou à libération prolongée et forme injectable) et à des dosages allant de 50 à 200 mg. Il existe également deux spécialités associant le tramadol (37,5 mg) au paracétamol (325 mg).

Dans le contexte du retrait du marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène, l'Afssaps a ouvert en 2009 un suivi national renforcé d'addictovigilance et de pharmacovigilance des médicaments contenant du tramadol.

Mme Roussin du CEIP de Toulouse présente les données du suivi d'addictovigilance portant sur la période juillet 2010-juin 2011.

NB : Mme Avril n'est pas présente lors de ce point

Rappel

Le tramadol est un agoniste des récepteurs μ et un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Son principal métabolite, le M1 (O-desméthyl-tramadol) est issu d'une O-desméthylation par le cytochrome 2D6 (soumis au polymorphisme génétique). Il possède une affinité pour les récepteurs μ environ 200 fois supérieure à celle du tramadol, affinité qui reste toutefois plus faible que celle de la morphine. Il est dépourvu d'activité sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Résultats du suivi d'addictovigilance entre juillet 2010 et juin 2011

Les ventes de médicaments à base de tramadol, exprimées en DDD (Dose Définie Journalière) par jour, ont augmenté de 30 % par rapport à l'année précédente.

1. Données des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)

Notifications spontanées

Le réseau des CEIP a recueilli 35 cas d'abus et de dépendance en 2011 contre 25 en 2010. Il n'y a pas d'augmentation du nombre de cas comparativement à l'augmentation des données de ventes.

Les 35 cas analysés concernent majoritairement des hommes [51% d'hommes (n=18), 37% de femmes (n=13), sexe non spécifié dans 11% des cas]. L'âge moyen est de $51,6 \pm 18,5$ ans [16-91, n=22]. Il est plus élevé que lors des enquêtes précédentes.

Le traitement de la douleur est à l'origine de la consommation dans 29% des cas (n=10) [48% (n=12) dans l'enquête précédente]. La proportion d'usage détourné a augmenté : elle est de 37% (n=13), contre 12% l'an dernier.

Par rapport à l'enquête précédente, on note une augmentation de l'obtention du tramadol par polyprescription (« doctor shopping ») et nomadisme pharmaceutique (31% des cas versus 24% l'année précédente). La présentation d'ordonnances suspectes à l'officine a été recensée dans 10 cas (29%).

La quantité consommée la plus élevée est de 6 000 mg/j avec une prise par voie nasale ayant entraîné des douleurs sinusales et un épistaxis. Dans 3 cas, elle est supérieure à 1 000mg/j et inconnue dans 19 cas (54%).

La durée de consommation est inconnue dans 23 cas (66%). Elle est supérieure à 2 ans dans 6 cas (17%), à 4 ans dans 2 cas (12 ans pour l'un de ces cas). Dans l'enquête précédente, la durée d'utilisation était supérieure à 4 ans pour 6 cas (24%) (≥ 11 ans pour 3 cas).

Aucune crise convulsive dans un contexte d'abus n'a été rapportée (1 cas en 2010 et 4 cas entre 2004 et 2009).

La survenue d'un syndrome de sevrage est rapportée dans 26% des notifications (9 cas). Ont été également notifiés 2 demandes de sevrage et 1 hospitalisation pour sevrage. Lors de l'enquête précédente, 5 cas rapportaient un syndrome de sevrage (20%), 2 cas des signes de sevrage dont 1 « craving », 1 cas une demande de sevrage et 4 cas une tentative de sevrage dont 2 ayant nécessité une hospitalisation. Un syndrome de sevrage était déclaré pour 15% des cas lors de la première période d'enquête.

OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

En 2010, sur un total de 695 ordonnances suspectes recueillies y compris en dehors des 2 mois d'enquête, 35 ordonnances (5%) comportaient du tramadol. Ce pourcentage a augmenté depuis 2007, passant de 0,65% en 2007 à 5% en 2010.

OPPIDUM (Observation des produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Usage Médicamenteux)

Huit fiches produits comportant du tramadol ont été collectées en 2010. Ce nombre n'a pas varié entre 2009 et 2010 (pour un total de 9 536 fiches recueillies en 2009 et 10 345 en 2010). Le tramadol reste toujours peu cité et le signal relativement stable.

Ces cas concernent principalement des hommes. L'âge moyen est de 33,5±11,0 ans. Une dépendance est rapportée dans 4 cas, un abus dans 1 cas. Pour 2 cas, il s'agit d'une primodépendance. Une souffrance à l'arrêt est observée pour 5 cas. La majorité des sujets consomment le tramadol depuis plus d'un an. Le tramadol est pris par voie orale et les doses ne sont pas supérieures à celles recommandées dans l'AMM (autorisation de mise sur le marché). Un cas d'obtention illégale est signalé.

OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)

Alors que dans la première enquête OPEMA en 2008, aucun signalement de tramadol n'avait été observé, le tramadol a été cité 7 fois en 2009 (pour un total de 1101 fiches produits, soit 0,64%) et 9 fois en 2010 (pour un total de 2450 fiches produits, soit 0,37%).

Cinq de ces 9 sujets sont des hommes. L'âge moyen est de 46,0±17,1 ans [25-72].

Le tramadol est obtenu sur prescription dans les 9 cas, à des doses supérieures à l'AMM dans 5 cas. Pour 7 des 9 cas, la consommation a débuté il y a plusieurs années. Par ailleurs, elle est quotidienne dans 9 cas.

Deux sujets présentent une comorbidité psychiatrique. Un abus est rapporté dans 4 cas, une dépendance dans 2 cas ainsi qu'une souffrance à l'arrêt dans 4 cas (4 cas n'ont jamais arrêté). Dans 3 cas, le tramadol était le premier psychotrope ayant entraîné une dépendance. Comme l'année précédente, aucun sujet ne faisait usage de psychotropes illicites.

DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances)

Les premiers cas de décès de l'enquête DRAMES impliquant le tramadol ont été signalés en 2007 : 5 décès dont 1 cas où le tramadol a été le seul produit identifié et 4 cas liés à l'association à d'autres substances psychoactives. Un seul décès a été identifié en 2008 (tramadol en association avec de l'héroïne et de la cocaïne). En 2010, 7 décès liés à la prise de tramadol en association avec d'autres substances ont été identifiés.

2. Cas recueillis par les laboratoires exploitants

Les 17 laboratoires commercialisant des spécialités renfermant du tramadol en France ont recueilli 24 cas d'abus et de dépendance pour la période allant de juillet 2010 à juin 2011 (16 cas lors de l'enquête précédente).

Les cas analysés concernent majoritairement des hommes. L'âge moyen est de 51,6±18,5 ans [16-91, n=22]. Un seul cas concerne un sujet mineur : il s'agit d'un surdosage volontaire de tramadol et de paracétamol en prise aiguë, dans un contexte de douleur.

La consommation de tramadol a débuté pour le traitement de la douleur dans 83% des cas contre 69 % dans l'enquête précédente.

Le mode d'obtention du tramadol n'est pas précisé dans 58% des cas (n=14). Dans 54% des cas restant (n=13), le tramadol est obtenu sur prescription (69% des cas dans l'enquête précédente). Pour un cas, le tramadol est prescrit simultanément par plusieurs médecins (pratique du « doctor shopping »).

Dans 67% des cas (n=16), les effets recherchés mentionnés responsables de la poursuite de la consommation de tramadol sont la lutte contre les signes du sevrage. On note pour 9 cas (37,5% des cas), une tentative de sevrage suivie d'une reprise de la consommation pour traiter les signes du sevrage.

Parmi les autres effets recherchés, sont cités : l'anxiolyse (2 cas), l'euphorie (1), un effet stimulant (1), la prise pour céphalées chroniques (1) et un surdosage volontaire dans un contexte de douleur (1 cas).

Dans 29% des cas (n=7), les doses consommées sont supérieures à la dose maximale recommandée contre 12,5 % des cas (n=2) dans l'enquête précédente.

Dans 37,5 % des cas (n=9), la consommation de tramadol persiste depuis plus de 2 ans (jusqu'à 8 ans) (durée non précisée dans 6 cas). Dans l'enquête précédente, 25% des sujets (n=4) avaient pris le tramadol depuis plus de 2 ans (durée non précisée dans 5 cas).

3. Analyse des bases de données de l'Assurance Maladie des régions Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse (PACA-Corse), Rhône-Alpes et Midi-Pyrénées

Approche évolutive dans la région PACA-Corse entre 2006 et 2009

Méthode de classification

Les assurés ayant eu un remboursement de tramadol entre le 1^{er} janvier et le 31 mars de chaque année ont été inclus et leurs délivrances ont été suivies pendant 9 mois.

L'analyse descriptive met en évidence une augmentation de 27% du nombre de sujets ayant eu au moins une délivrance de tramadol au 1er trimestre 2009 (n=116 420) par rapport au 1er trimestre 2006 (n=91 828). La méthode de classification met en évidence des sujets ayant un « comportement déviant » caractérisés par : le nombre de médecins différents consultés pour la prescription de tramadol = $5,1\pm 3$; le nombre de pharmacies différentes vues pour la délivrance de tramadol = $7,3\pm 4$; le nombre total de délivrances de tramadol = $20,1\pm 11,5$; le nombre total de Dose Définie Journalière (DDD) = 444 ± 321 . La part des sujets ayant un « comportement déviant » est stable : 0,1% (n=128) en 2006 à 0,2% (n=208) en 2009.

Indicateur de Polyprescription (IPP)

L'Indicateur de Polyprescription est stable et reste inférieur au seuil « d'alerte » de 1 % : pour le tramadol seul : 0,67% en 2006 et 0,62% en 2009 ; pour le tramadol en association 0,32% en 2006 et 0,37% en 2009.

Données 2008 en régions PACA-Corse, Rhône-Alpes et Midi-Pyrénées

Méthode de classification

La proportion du nombre de sujets ayant eu au moins 1 délivrance de tramadol au 1^{er} trimestre est identique entre les 3 régions : 2,7% en PACA-Corse, 2,7% en Rhône-Alpes et 2,4% en Midi-Pyrénées.

La méthode de classification met en évidence des sujets ayant un « comportement déviant » caractérisés par : le nombre de médecins différents consultés pour la prescription de tramadol = $4,5\pm 2,8$; le nombre de pharmacies différentes vues pour la délivrance de tramadol = $7,3\pm 3,4$; le nombre total de délivrances de tramadol = $19,3\pm 11,4$; le nombre total de Dose Définie Journalière (DDD) = 410 ± 338 .

La part des sujets ayant un « comportement déviant » est identique dans les 3 régions : PACA-Corse (0,2%, n=219), Midi Pyrénées (0,1%, n=61) et Rhône-Alpes (0,2%, n=183).

Indicateur de Polyprescription (IPP)

Il n'y a pas de différence majeure entre les trois régions. L'IPP est inférieur au seuil d'alerte de 1 % : pour le tramadol seul : 0,54% en PACA-Corse, 0,44% en Midi-Pyrénées et 0,67% en Rhône-Alpes ; pour le tramadol en association : 0,25% en PACA-Corse, 0,36% en Midi-Pyrénées et 0,39% en Rhône-Alpes.

4. Enquête des CEIP sur la prise en charge de la dépendance et du sevrage au tramadol : résultats préliminaires

Les CEIP ont initié une enquête sur la prise en charge de la dépendance et du sevrage aux antalgiques de palier II (tramadol, codéine et poudre d'opium). Les 13 CEIP ont ainsi interrogé des médecins sur l'ensemble du territoire exerçant dans des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie, des services d'addictologie (CSAPA), des Equipes de liaison et de soins en Addictologie (ELSA), des services de soins de suite et de réadaptation en addictologie (SSR Addictologie), des consultations « douleur » et des centres ou unités d'études et de traitement de la douleur (CETD ou UETD).

Au 14 février 2012, 54 médecins avaient répondu dont 70% d'addictologues mais la période de recueil de l'enquête n'était pas clôturée. Les résultats préliminaires montrent que le tramadol représente 31% des demandes de sevrage (52% pour la codéine et 17% pour la poudre d'opium). Les médecins algologues sont plus fréquemment sollicités ou ont plus fréquemment proposé un sevrage au tramadol que les addictologues (81% vs 29%).

Les stratégies de sevrage au tramadol mises en œuvre par les algologues sont la diminution progressive des doses (78%), la rotation des opioïdes (11%) ou la perfusion de kétamine (11%). Les addictologues ont recours à la diminution progressive des doses (64%), à un médicament de substitution (32%) ou à la rotation des opioïdes (4%).

Conclusion du rapporteur

L'augmentation importante des ventes de tramadol n'a pas donné lieu à une augmentation des cas rapportés d'abus et/ou de dépendance. D'après les données issues des laboratoires et des CEIP, la dépendance fait fréquemment suite à une prescription initiale dans un but antalgique à des doses thérapeutiques, suggérant une dépendance primaire dans la majorité des cas. L'augmentation progressive des doses est parfois motivée par la recherche d'un bien-être, d'un effet plaisant, euphorisant ou stimulant. Les durées de consommation sont longues avec un sevrage difficile, même à dose thérapeutique. Des syndromes de sevrage sont cependant observés après 1 à 2 mois de traitement. La reprise de la consommation après tentative d'arrêt est fréquemment motivée par la suppression des signes de sevrage, en raison de la dépendance physique. Enfin, dans les données des outils OPPIDUM et OPEMA sur plusieurs périodes d'enquête, le tramadol fait l'objet d'une primodépendance dans 15 à 33% des cas.

Par ailleurs, les données expérimentales chez l'Homme et l'Animal ont démontré l'importance du métabolite M1 du tramadol. En raison du polymorphisme génétique du CYP 2D6, responsable de la métabolisation du tramadol, il est probable qu'il y ait une susceptibilité génétique quant au risque de dépendance.

Proposition du rapporteur

La prescription de tramadol ne doit pas être banalisée. Le rapporteur propose de renforcer l'information des professionnels de santé et d'harmoniser les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) :

- sur le risque d'abus mais surtout de dépendance au tramadol, et ce même à dose thérapeutique,
- sur la nécessité de prendre en charge les signes de sevrage s'ils se manifestent lors de l'arrêt du traitement,
- sur l'importance d'éviter d'interrompre brutalement un traitement par le tramadol, même s'il est de courte durée.
- sur le fait que le tramadol ne doit pas être utilisé comme traitement de substitution ou de sevrage aux opiacés.

Il préconise également la diffusion de recommandations sur les modalités de sevrage.

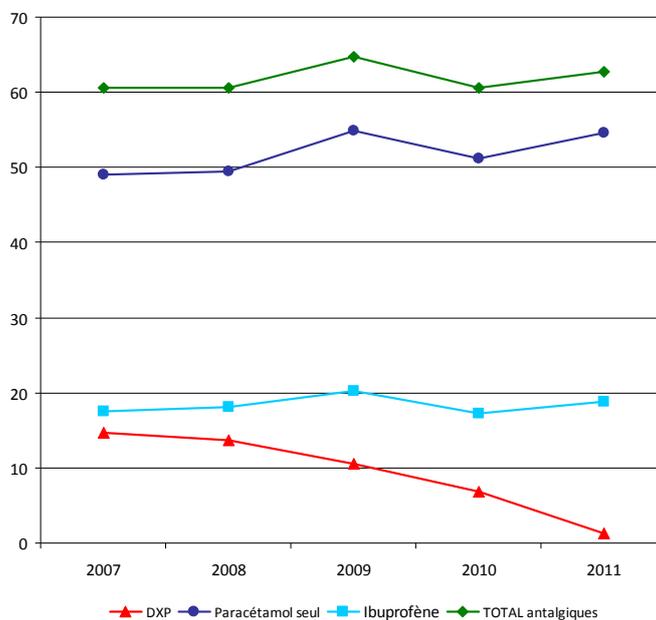
Données de consommation des antalgiques de palier I et II entre 2007 et 2011 : Analyse préliminaire des données de remboursement de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance Maladie.

L'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) est un échantillon permanent représentatif de la population prise en charge par l'assurance maladie (AM), qu'elle ait ou non perçu des remboursements de soins. L'EGB résulte d'un sondage au 1/97^{ème} sur le numéro de sécurité sociale des bénéficiaires de l'AM, qu'ils soient ouvriers de droit ou ayants droit. L'EGB ne contient que les patients couverts par le régime général (RG), à l'exception des sections locales mutualistes (fonctionnaires et étudiants) dont l'exhaustivité n'est pas assurée, pour la période 2007-2011.

Afin de suivre l'évolution de la consommation des antalgiques de palier I et II entre 2007 et 2011, ont été sélectionnés dans l'EGB tous les patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement des médicaments contenant de l'ibuprofène seul (classe ATC : M01AE01), du paracétamol seul ou en association (N02BE01, N02BE51, N02BE71), de l'aspirine seule ou en association (N02BA01, N02BA51, N02BA71), de la codéine en association (N02AA59), de la dihydrocodéine (N02AA08), du dextropropoxyphène en association (N02AC54) et du tramadol seul ou en association (N02AX05 et N02AX52).

Evolution de la consommation des antalgiques, du dextropropoxyphène, du paracétamol seul et de l'ibuprofène entre 2007 et 2011

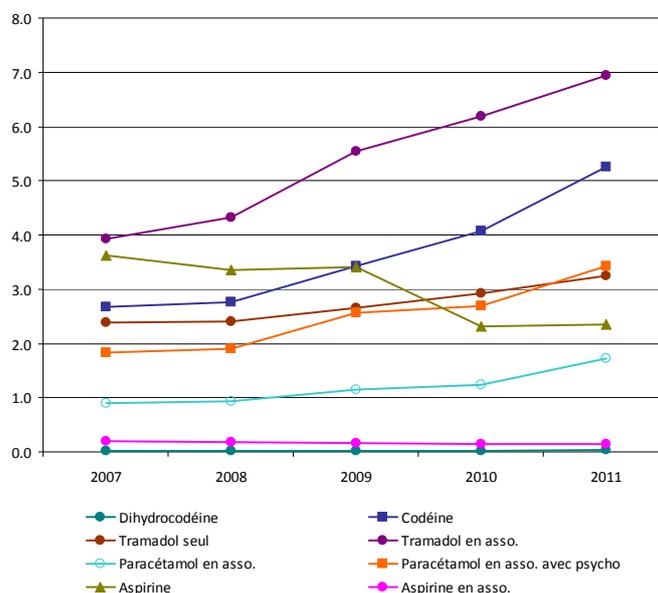
Nombre de patients exposés pour 100 affiliés au RG



La consommation totale d'antalgiques est stable entre 2007 et 2011. On observe une diminution de la consommation du dextropropoxyphène à partir de 2009 mais une consommation relativement stable de paracétamol seul et d'ibuprofène.

Evolution de la consommation des antalgiques de palier II entre 2007 et 2011

Nombre de patients exposés pour 100 affiliés au RG



La consommation de tramadol en association et de codéine a fortement augmenté depuis 2008 ainsi que celle du tramadol seul et du paracétamol en association mais plus modérément.

Conclusion

La consommation des principaux antalgiques est stable depuis 2007. Cependant, on note une augmentation de la consommation des antalgiques en association depuis 2008.

Depuis 2007, la consommation du tramadol en association a augmenté de 76,4%, contre 36,2 % pour le tramadol seul. La consommation du paracétamol en association (hors codéine) a augmenté de 91,9% et celle de la codéine associée au paracétamol de 96,6%, contre 11,3% pour le paracétamol seul.

Le nombre de patients ayant consommé de l'ibuprofène a progressé de 7,3%, celui de dihydrocodéine de 124,1%.

Il est important de noter que certains médicaments contenant du paracétamol, de l'ibuprofène, de l'aspirine ou de la codéine ne sont pas remboursables ou leur obtention n'est pas soumise à prescription médicale.

Commentaires de la Commission

Un membre de la commission pense qu'il existe une sous-notification des cas d'abus et de dépendance au tramadol par les addictologues. Il indique que certains addictologues et médecins généralistes l'utilisent également dans le sevrage aux opiacés. Un membre estime que la reconnaissance de la déclaration de pharmacovigilance ou d'addictovigilance comme acte médical serait un moyen de répondre à la sous-notification par le secteur libéral.

Concernant le syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement, un membre propose d'étendre l'enquête des CEIP en se rapprochant de la Société Française d'Etudes et de Traitement de la Douleur (SFETD). Les approches différentes des addictologues et des algologues mises en évidence par les résultats préliminaires de l'enquête peuvent être liées aux profils différents des patients pris en charge.

De plus, les recommandations de l'Afssaps sur la prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses diffusées en 2001 pourraient être renforcées.

Enfin, alors que des études suggèrent un lien entre la toxicité du tramadol et le polymorphisme génétique, il n'existe pas de données sur l'influence de ce polymorphisme dans l'entrée dans la dépendance au tramadol.

Avis de la CNSP

La Commission est favorable à une communication vers les professionnels de santé les incitant à ne pas banaliser la prescription de tramadol. En effet, le tramadol présente un risque d'abus mais surtout de dépendance, et ce même à doses thérapeutiques et pour des traitements de courte durée

(1 à 2 mois). Un syndrome de sevrage peut également survenir à l'arrêt du traitement, même s'il est de courte durée. Il est important d'éviter d'interrompre brutalement le traitement et de prendre en charge les signes de sevrage s'ils se manifestent lors de l'arrêt du traitement. Il doit également être rappelé que le tramadol ne doit pas être utilisé comme traitement de substitution de la dépendance aux opiacés.

Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et les notices des spécialités contenant du tramadol devront être harmonisées dans ce sens.

Par ailleurs, la Commission préconise la diffusion de recommandations sur les modalités de sevrage.

Enfin, la Commission recommande le maintien du suivi renforcé d'addictovigilance.

5. EVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE DE L'ARTANE® (TRIHXYPHENIDYLE) ET DES ANTIPARKINSONIENS ANTICHOLINERGIQUES.

En 2001, un rapport présenté par le CEIP de Caen concluait à un abus bien connu de l'Artane® (trihexyphenidyle) par les patients schizophrènes; un effet hallucinogène recherché par les toxicomanes souvent marginaux et peu argentés; un phénomène limité en province; des régions comme le centre de Paris, Marseille plus touchées; une consommation largement développée à la Réunion.

Des informations similaires provenaient de plus du dispositif d'information TREND sur ses sites (Paris, Marseille, Réunion).

Des compléments d'information avaient par la suite été demandés au laboratoire deux ans plus tard (notamment sur les données de vente) puis présentés à la CNSP de mai 2003.

Ces dernières années, de nombreux trafics d'Artane® ont continué d'être démantelés entre Madagascar et la Réunion, incitant à réévaluer le potentiel d'abus de l'Artane® et des autres spécialités contenant du trihexyphenidyle.

NB : Mme Avril n'est pas présente lors de ce point

A. Données du CEIP-A de Caen

1. Trihexyphenidyle

- Identification du produit

Le chlorhydrate de trihexyphénidyle ou benzhexol existe sous 3 formes en France : Artane® (laboratoire Sanofi Aventis : comprimés de 2 et 5 mg, solutions injectable et buvable), Parkinane® (Laboratoire Eisai SA : gélules à libération prolongée de 2 et 5 mg), Trihexy Richard® (Laboratoire Richard : comprimés de 2 et 5 mg).

Formule : C₂₀H₃₁NO

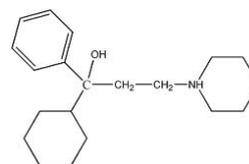
Nom chimique : 1-cyclohexyl-1-phenyl-3-(1-piperidyl)propan-1-ol

Masse de la molécule : 301

CAS N° : 144-1-6

Formule du chlorhydrate : C₂₀H₃₂CINO

Masse du chlorhydrate : 338



- Mécanisme d'action

Il s'agit du chef de file des antiparkinsoniens de synthèse qui possède qualitativement les mêmes effets que l'atropine. Son action périphérique (blocage des récepteurs muscariniques) entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque, une diminution du tonus et des mouvements péristaltiques du tractus gastro-intestinal, de l'utérus et de la vessie, une diminution de toutes les sécrétions et une mydriase avec paralysie de l'accommodation, photophtalmie et augmentation de la pression intraoculaire.

Au niveau central sont observés une activation des centres médullaires et cérébraux (notamment vagues et respiratoires), un effet délétère sur la mémoire et une action centrale via des interneurons cholinergiques striataux expliquant l'action antiparkinsonienne.

- Indications

Cette molécule est indiquée dans la maladie de Parkinson à la posologie de 4 à 10 mg/j en 2 à 3 prises par voie orale ou de 5 à 30 mg/j par voie intramusculaire. Elle est aussi prescrite dans les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques à la posologie de 4 à 15 mg/j en 2 à 3 prises (adulte), de moins de 10 mg/j en 2 prises chez le sujet âgé et de 2 à 6 mg/j en 2 à 3 prises chez l'enfant. D'autres utilisations hors AMM moins fréquentes sont également retrouvées : torticolis, dystonies focales ou généralisées (pour certaines formes graves), hyperhidrose, paralysie cérébrale.

- Pharmacocinétique

Cette molécule est rapidement et bien résorbée par voie orale. Sa cinétique sanguine est bi-phasique. Sa distribution tissulaire est terminée en 5 heures. Environ 60 % de la dose est éliminée dans les urines sous forme de métabolites hydroxylés. Après administration d'une dose orale unique les concentrations maximales, obtenues à Tmax 1,3 +/- 0,6 h, sont de 7 +/- 3 µg/L.

Le pic plasmatique du trihexyphénydyle (Parkinane®) retard est inférieur à celui de la forme à libération immédiate (Artane®) ; le temps du pic est également retardé ; les aires sous la courbe sont équivalentes et les concentrations plasmatiques à partir de la 10^{ième} heure sont significativement plus élevées.

- Toxicologie

Les effets négatifs ressentis par les usagers après administration sont les suivants : tachycardie, rétention urinaire, vomissements, constipation, sécheresse buccale, hallucinations (surtout visuelles, auditives et tactiles), caries dentaires, amnésie et troubles visuels.

Les effets positifs recherchés incluent : euphorie, effet psychostimulant ou dopant, hallucinations, amnésie, effet entactogène, amélioration des performances sexuelles, aide lors du passage à l'acte à des fins criminelles.

Concernant le potentiel d'induction de dépendance de l'Artane®, quelques études chez l'Animal laissent à penser que les anticholinergiques antimuscariniques pourraient avoir un effet renforçant positif. Chez l'Homme, si une dépendance psychique modérée est retrouvée, une dépendance physique est discutée. Une tolérance peut être observée avec des signes de sevrage de type : irritabilité, tremblements, vomissements, nausées.

De rares cas de décès sont attribués au trihexyphénydyle seul :

Un cas de décès d'un malade schizophrène de 48 ans avec une bronchopneumonie a ainsi été rapporté en 1995 avec une concentration de trihexyphénydyle retrouvée de 120 µg/L dans le sang et 500 µg/L dans le foie, sans autres substances détectées.

Un second cas retrouvé en 2011 est celui d'une femme de 59 ans, aux antécédents de troubles paranoïdes, retrouvée décédée à son domicile avec une concentration de trihexyphénydyle de 53 µg/L dans le sang et 560 µg/L dans l'urine (pas d'alcool associé).

En règle générale les cas graves sont le résultat d'une association à d'autres déprimeurs du système nerveux central (alcool et benzodiazépines).

- Epidémiologie de l'usage et de l'abus

- Cas rapportés par le réseau des CEIP :

NotS : Soixante dix cas ont été rapportés au total sur 10 ans, dont 3 de la Réunion. Il s'agit en très grande majorité d'hommes (91,4 % soit 64 sujets), d'âge moyen 31 +/- 8 ans. Dans 14 cas sont rapportés des troubles psychiatriques associés, dans 17 des recherches d'effet du produit et des notifications de polytoxicomanies dans 4 cas. Parmi ces sujets les prises concernent principalement l'Artane® (n=67) et 3 le Parkinane®. Dans tous les cas il s'agit de la forme la plus dosée à 5 mg qui est retrouvée avec une prise presque toujours par voie orale (1 cas IM, 1 cas IV). La consommation maximale rapportée est de 60 cp en une fois et de 30 cp/j en prise régulière (seuls 18 sujets ne dépassent pas 3 cp/j). L'Artane® est associé à un produit de substitution dans 22 cas (10 Méthadone, 12 Subutex*), à une ou plusieurs BZD dans 33 cas (principalement le clonazépam pour 15 cas et le flunitrazépam dans 5 cas), à un ou plusieurs neuroleptiques dans 8 cas, à une ou plusieurs substances illicites dans 16 cas et à l'alcool dans 6 cas. Les effets ressentis par les utilisateurs sont des hallucinations (10 cas), une confusion mentale, une agressivité, des troubles mnésiques, un syndrome anticholinergique (tachycardie, vomissements, agitation) et une incoordination motrice persistante pour certains. Six sujets ont rapporté une recherche d'effet anxiolytique.

OPPIDUM : Le nombre de consommateurs de trihexyphénydyle recensés est de 0,5% 2001 et de 0,1% 2010. Ils sont principalement localisés sur les sites de Marseille, Paris, Lyon. Les signalements sont en effet les plus nombreux dans les Bouches du Rhône (30 %), le Rhône (14 %), Paris (10 %). Aucun signalement n'est toutefois issu d'Outre-Mer malgré une représentation de la Réunion en 2010. Au total, sur cette période de 10 ans, l'Artane® représente 78,5 % des fiches patients qui citent le trihexyphénydyle. Les signalements relatifs au trihexyphénydyle (et tous produits confondus) proviennent essentiellement des CSAPA (60,7 %) et du milieu carcéral (14 %). Les sujets sont le plus souvent des hommes (81 %) et ceux de 26 à 35 ans constituent la majorité de la population concernée (52,4 %), la moyenne d'âge s'établissant à 33 +/- 8 ans (similaire à l'âge moyen de la population d'OPPIDUM). Ces consommateurs de trihexyphénydyle sont toutefois plus précaires que l'ensemble des sujets inclus dans ce dispositif. Le nombre moyen de substances consommées par ces sujets (trihexyphénydyle compris) est de 4,1. Les traitements de substitution sont associés dans 62,4 % des cas (méthadone 30,2 %; BHD 36,8 %); les benzodiazépines et antipsychotiques l'étant dans respectivement 68,9 % et 37,7 % des cas. Les médicaments les plus associés au trihexyphénydyle sont ainsi la BHD, la méthadone, le clonazépam, le clorazépate et le flunitrazépam. Un peu plus du quart des sujets (28,3 %) rapportent une consommation associée de cannabis, 8,5 % de cocaïne et 5,7 % d'héroïne. Une consommation d'alcool est rapportée dans 37,6 % des cas et de tabac dans 96,2% des cas.

La médiane des doses est de 15 mg/j pour l'Artane® et de 5 mg/j pour le Parkinane® (doses maximales de l'AMM respectivement de 15 mg/j et de 20 mg/j). L'utilisation de la voie orale est très majoritaire, la voie IV n'étant utilisée que par 1 % de patients interrogés.

Une obtention illégale partielle ou totale du produit est d'autre part rapportée pour près de la moitié des sujets.

OPEMA : Seules une fiche relative au Parkinane® et une à l'Artane® ont été signalées entre 2008 et 2010 sur un total de 2438 sujets et 4275 fiches « produit » ont été rapportées sur 3 ans.

DRAMES : Le trihexyphénidyle est retrouvé à des concentrations sanguines thérapeutiques (469 µg/L) ou infra thérapeutique (7 µg/L) chez 2 sujets toxicomanes décédés de surdose de méthadone (le premier ayant un traitement à visée psychiatrique à base de neuroleptiques)

OSIAP : Au total 21 OSIAP ont été recensés dans le cadre des enquêtes en 10 ans avec une majorité d'hommes (66,6 %) et un âge moyen s'établissant entre 25 et 63 ans. Les ordonnances étaient le plus souvent falsifiées (37 %), volées ou modifiées au niveau de l'écriture (27 % dans les deux cas). Elles ne représentent jamais plus de 1 % des OSIAP signalées, fluctuant le plus souvent entre 0,25 et 0,5 %. En dehors de ces périodes d'enquêtes, 16 cas ont été rapportés dont 5 issus de la Réunion.

- Cas rapportés par les laboratoires :

Douze cas d'abus, de dépendance ou de détournement d'Artane® ont été rapportés par le laboratoire Sanofi sur la période du 1^{er} janvier 2001 au 8 novembre 2011 en France dont 6 cas graves confirmés et 6 cas non graves. Les cas graves sont pour la totalité des hommes âgés de 20 à 54 ans, présentant tous des cas d'abus avec désordres de la personnalité, idées de persécution, agressivité, syndrome anticholinergique, sédation. Quatre d'entre eux rapportent des associations médicamenteuses (méthadone, buprénorphine, flunitrazépan...). Le laboratoire Richard n'a quant à lui pas rapporté de cas.

Le Laboratoire Eisai rapporte le cas, en 2002, d'un patient ayant présenté des troubles du type agitation, désorientation, hallucinations visuelles après prise associée de Parkinane®, cannabis, une benzodiazépine (non précisée) et un barbiturique (non précisé). Ces effets ont nécessité une hospitalisation et ont persisté pendant 36 h. Après recherches approfondies, le Laboratoire Eisai confirme ne pas avoir eu connaissance au cours des dix dernières années d'autres cas d'abus, de dépendance ou de détournement de ses spécialités Parkinane® LP 2 mg et 5 mg.

Le Laboratoire Richard® ne fait état d'aucun signalement avec sa spécialité Trihexy Richard®.

- Données issues des bases de remboursement de l'Assurance maladie de la région PACA-Corse (analyse faite par le CEIP de Marseille)

Un sous-groupe de sujets ayant un « comportement déviant » a été individualisé à partir des bases de données PACA et Corse de 2005 à 2009. Il s'agit de sujets recevant du trihexyphénidyle dans le cadre d'un nomadisme médical et pharmaceutique. Chez ces sujets « déviants » le nombre moyen de médecins est de 6,3 +/-3,4 et de pharmacies sollicités est de 7,9 +/-3,7. Le nombre de délivrances moyennes de cette substance est de 30,5 +/- 13,3 correspondant à 1325 +/- 869 doses journalières (DDD). L'indicateur de polyprescription (IPP) est le rapport de la quantité polyprescrite (somme des quantités obtenues grâce au chevauchement d'ordonnances de deux médecins ou plus pour tous les patients) / quantité délivrée (somme des quantités délivrées à tous les patients). L'IPP est respectivement de 3,5% en 2005, 3,2% en 2006, 2,4% en 2007, 2,1% en 2008 et 1,8% en 2009.

- Ampleur des problèmes de santé publique posés par l'usage détourné d'Artane®

En France métropolitaine, le détournement est peu fréquent sauf dans certaines régions, en particulier en PACA Corse où des détournements de ce produit ont été observés chez de jeunes sujets avec des co-prescriptions associées (BHD et benzodiazépines) dans un contexte de nomadisme médical et pharmaceutique. La situation est autre à la Réunion où l'usage détourné est fréquent depuis les années 70 où l'Artane® représente l'emblème et l'archétype de la toxicomanie médicamenteuse et provient d'ordonnances détournées, de prescriptions de complaisance ou de trafics depuis Madagascar où la vente de ce médicament est peu contrôlée. Les acteurs de soins conscients du problème souhaiteraient : « que les prescripteurs soient informés du risque d'usage détourné par une mention plus explicite dans le Vidal® et que les autorités envisagent la possibilité de mesures de contrôle (suivi d'ordonnances, ordonnances sécurisées) ou le retrait de la molécule du marché ou encore la prise en compte de l'effet dopant »

- Données de ventes

Les données du laboratoire Sanofi montrent une stabilité des ventes d'Artane® depuis 2001 en milieu hospitalier avec une nette prédominance des formes orales.

En officine, on observe une légère diminution depuis 10 ans des ventes de la forme 5 mg et dans une moindre mesure de celle à 2 mg.

Sur cette même période, à la Réunion, les ventes de la forme 5 mg sont très majoritaires par rapport à la forme 2 mg. De plus ces ventes progressent alors que le phénomène n'est pas retrouvé à la Martinique, à la Guadeloupe, ou en Nouvelle Calédonie. Notons que le phénomène est confirmé en 2011 puisque le cumul mobile annuel en Septembre s'élève à 7102 boîtes (versus 6243 en 2010) pour la forme 5 mg..

Ce médicament est d'autre part facilement disponible sur Internet et des contrefaçons circulent.

Les données de ventes du laboratoire Eisai montrent des ventes de gélules LP à 2 mg fluctuant entre 127023 et 101494 et des ventes de gélules 5 mg fluctuant entre 838071 et 738418 pour la période 2001 – 2010.

Les fluctuations sont la conséquence, selon le laboratoire, de diverses ruptures de stock en 2004, 2006.

Globalement c'est la forme la plus dosée qui est la plus vendue dans un rapport d'environ 8/1.

Les ventes n'évoluent guère si ce n'est vers une légère diminution par rapport aux années 2000.

Les données de ventes du laboratoire Richard montrent une diminution progressive depuis 1997 des ventes des comprimés de 2 et 5 mg en milieu hospitalier.

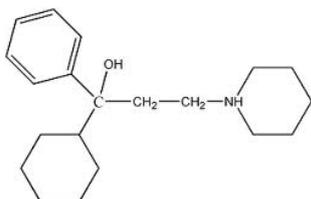
Les ventes régionales montrent la prédominance des ventes dans certaines régions avec une nette prédominance pour la région PACA pour la forme 5 mg.

2. Autres antiparkinsoniens anticholinergiques

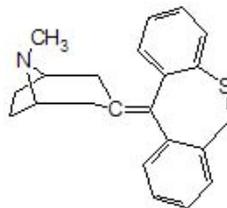
- Identification des produits

Deux autres médicaments anticholinergiques sont actuellement disponibles en France. La tropatépine commercialisée par le Laboratoire SANOFI-AVENTIS sous le nom de Lepticur® et Lepticur park®, ces deux formes étant à libération immédiate. Le bipéridène commercialisée par le Laboratoire DB Pharma sous le nom de Akineton® LP.

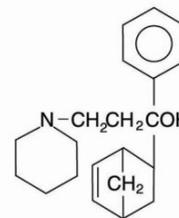
Chimie



Trihexyphénidyle



Tropatépine



Bipéridène

La structure chimique du bipéridène est très proche de celle du trihexyphénidyle alors que celle de la tropatépine s'en différencie plus largement.

- Indications

Ces molécules sont indiquées dans la maladie de Parkinson et dans les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques à la dose d'entretien de 10 à 30 mg/j (Lepticur*) et de 4 à 8 mg/j (Akineton®)

- Effets indésirables

Les effets décrits dans le RCP pour le Lepticur* sont : sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, hypertonie oculaire, troubles mictionnels, constipation, de rare cas de confusion, de très rares cas d'iléus paralytique

Ceux rapportés pour l'Akineton* sont ceux des atropiniques, c'est à dire : sécheresse de la bouche, diminution de la sécrétion lacrymale, troubles de l'accommodation, risque de glaucome aigu à angle fermé, hypertonie oculaire, troubles mictionnels, rétention urinaire, constipation, hallucinations, somnolence, confusion mentale ou excitation chez le sujet âgé.

- Toxicologie

Sont décrits, pour les deux médicaments, les mêmes effets de surdosage : mydriase, agitation, confusion mentale, hallucinations, convulsions, hyperventilation, tachycardie, hyperthermie

Dans la littérature sont rapportés :

Un cas d'autolyse à la tropatépine décrit en 2008
Un délire induit par le bipéridène chez un adolescent, en 2011
Un délire causé par une injection IM de bipéridène, en 2010

Une revue sur la toxicité aiguë des agents anticholinergiques antiparkinsoniens ne rapporte pas de cas mortels après overdose de bipéridène.

- Potentiel d'abus et de dépendance

Chez l'animal, une étude menée chez le rongeur et mettant en œuvre des tests de préférence de place suggèrent que le bipéridène semble dénué de propriétés de potentiel d'abus, tout du moins aux doses utilisées dans l'étude. Une deuxième étude a montré que le bipéridène pouvait être utilisé à la place de la scopolamine comme modèle pharmacologique pour les déficits de mémoire cholinergiques chez le rat.

Chez l'homme, 2 cas d'overdose au bipéridène ont été décrits en 1991, en Espagne. Le trihexyphénidyle et le bipéridène sont parmi les trois substances les plus abusées en Jordanie. En Norvège, chez les patients présentant des maladies psychiatriques et ayant une forte prévalence à consommer des drogues légales et illégales, le risque d'abus de médicaments anticholinergiques antiparkinsoniens apparaît faible.

- Epidémiologie de l'usage et de l'abus

- Cas rapportés par le réseau des CEIP

NotS : vingt deux cas se rapportant au Lepticur* ont été signalés par le réseau des CEIP depuis 2000, dont trois cas en provenance de la Réunion. 3 cas de prescription médicale en association avec Subutex* et 2 cas de prescription médicale avec méthadone, le tout associé à d'autres psychotropes dont des benzodiazépines. Six cas concernent des toxicomanes qui associent la molécule à d'autres psychotropes (méthadone, lamotrigine, BZD ; clonazépam, datura, alcool, lamotrigine et BZD ; méthadone et méprobamate ; alcool et méprobamate ; héroïne, clonazépam, lamotrigine et BZD ; héroïne, cocaïne et amphétamines). Un cas de coma profond avec buprénorphine, hydroxyzine, et zuclopenthixol et un cas de décès en association avec buprénorphine, BZD, cyamémazine sont rapportés. Enfin un pharmacien déclare avoir eu connaissance d'abus de Rivotril* et Lepticur* à la Réunion.

Les effets ressentis, toujours en association avec d'autres produits, sont : hallucinations, troubles de la vigilance, mydriase, agitation, propos incohérents, syndrome confusionnel.

OPPIDUM : Le nombre de sujets % de sujets consommateurs de tropatépine (Lepticur*) varie entre 0,2 et 0,4 % des sujets inclus dans OPPIDUM de 2000 à 2010 ; les consommateurs de bipéridène (Akineton*) sont inférieurs à 0,1 %. Les signalements, pour les deux produits confondus, sont les plus nombreux dans les Bouches du Rhône (10,3 %), la Meurthe et Moselle (11,2 %), Paris (8,7 %), le Rhône (8 %). C'est dans les CSAPA (68,4 %) que l'on a le plus de signalements. Le sexe masculin est le plus représenté (81 %) comme dans OPPIDUM en général. La moyenne d'âge des sujets est de 35 +/- 8 ans (correspond à l'âge moyen de la population d'OPPIDUM). Les sujets consommateurs sont plus précoces que l'ensemble des sujets inclus dans OPPIDUM et consomment majoritairement plus de trois produits. La dépendance alcoolique n'est associée que chez 1 sujet sur 4. Le Lepticur* est associé à la BHD dans 25 % des cas, à la méthadone dans 53 %, aux BZD dans 50 %, aux antipsychotiques dans 84 %. L'Akineton* est associé à la BHD dans 35 % des cas, à la méthadone dans 30 %, aux BZD dans 55 %, aux antipsychotiques dans 85 %.

OPEMA : 4 fiches « tropatépine » sont signalées de 2008 à 2010 sur un total de 2440 sujets et 4277 fiches « produit » signalés sur 3 ans ; pas de fiche bipéridène

* Données issues des bases de remboursement de l'Assurance maladie de la région PACA-Corse (analyse faite par le CEIP de Marseille) :

Deux sujets ayant un « comportement déviant » vis à vis du bipéridène ont été mis en évidence à partir des bases de données PACA et Corse de 2005 à 2009. Il n'a pas été mis en évidence un « sous groupe » de sujets ayant réellement un « comportement déviant » pour la tropatépine. L'indicateur de polyprescription (IPP) pour les deux médicaments est inférieur au seuil d'alerte retenu pour l'indicateur de polyprescription (1%).

B. Données de l'Afssaps

Ce travail a pour but d'étudier les modalités d'utilisation des anticholinergiques utilisés dans les syndromes parkinsoniens à partir des données de l'assurance maladie (EGB) en utilisant les indicateurs développés par l'assurance maladie et le réseau des CEIPs.

a. Méthodes

- Sélection des patients

Tous les patients présents dans l'EGB bénéficiant d'au moins un remboursement d'un traitement anticholinergique à partir du 1^{er} janvier 2005 ont été sélectionnés, sans autres critères particuliers d'inclusion, ni de non-inclusion, ce qui représente 4 335 patients.

Population incidente :

Elle est constituée de tout patient débutant un traitement par un anticholinergique (1^{er} remboursement) pendant la période du 1^{er} juillet 2006 à juillet 2011 lorsqu'il n'a pas perçu de remboursement pour la même spécialité entre le 1^{er} janvier 2005 et le 1^{er} juillet 2006. Finalement, 1 893 patients sont sélectionnés.

- *Données utilisées*

* Données démographiques : ce sont l'âge, le sexe et le lieu de résidence.

* Données liées à l'exécution du traitement par un prescripteur : elles concernent son mode d'exercice (libéral ou hospitalier), sa spécialité médicale (si libéral). Le nomadisme médical est obtenu à partir du nombre de prescripteurs différents consultés (>4) au cours du traitement pour se procurer le médicament.

* Données liées à la délivrance du produit : les dates de remboursement des médicaments permettent de déterminer le délai moyen entre 2 délivrances pour chaque patient. Les posologies moyennes entre 2 délivrances peuvent être estimées. Le nomadisme pharmaceutique se définit par la présence de plus de 4 professionnels délivrant le médicament pendant le traitement.

* Données médicales : la présence d'une affection psychiatrique de longue durée (ALD23) et d'une maladie de Parkinson (ALD16 ou CIM10 G20) a été retenue.

De même, les co-prescriptions ont été reportées 6 mois avant et pendant le traitement de trihexyphénidyle. Seuls les traitements de neuroleptiques, benzodiazépines et médicament de substitution aux opiacés sont rapportés.

- *Indicateurs utilisés*

* Utilisation hors AMM : un anticholinergique est considéré utilisé hors-AMM alors qu'un sujet qui le consomme n'est pas atteint de la maladie de Parkinson (au travers l'ALD) ou sans traitement par un neuroleptique associé. Pour la tropatépine, seule la présence d'un traitement par neuroleptique est retenue.

* Méthode de classification en groupe homogène : cette méthode observationnelle permet *a posteriori* de grouper des individus dans des catégories similaires en fonction des caractéristiques étudiées.

* Quantité délivrées au cours du temps : l'analyse longitudinale des délivrances du médicament au patient permet d'estimer le risque de voir la posologie journalière augmenter au cours du traitement.

b. Résultats

- *Population exposée aux anticholinergiques*

Le taux d'exposition à l'initiation d'un traitement par anticholinergique est en baisse de 2006 à 2011 (-10%), essentiellement due à la baisse de sujets débutant le bipéridène (-38% en 2010) et le trihexyphénidyle (-19% en 2010), le nombre de nouveaux patients traités par tropatépine étant stable.

- *Caractéristiques démographiques*

Les sujets traités par tropatépine sont plus jeunes (âge médian proche de 40 ans) que les sujets traités par les autres anticholinergiques (proche de 50 ans) et sont des hommes pour environ 52% vs. 48% pour les autres traitements.

- *Caractéristiques liées à la prescription*

Les primo-prescriptions de la tropatépine proviennent majoritairement d'un établissement de soins (65%) et cette proportion est plus élevée que les autres anticholinergiques (37% pour le trihexyphénidyle et 44% pour le bipéridène). Concernant les primo-prescriptions issues de prescripteurs libéraux, la proportion de neurologues et psychiatres est très hétérogène selon le traitement : 35% pour le trihexyphénidyle, 47% pour la tropatépine et 60% pour le bipéridène. Les résultats sont similaires sur l'ensemble des prescriptions au cours de ce suivi, avec une part un peu plus importante de la médecine de ville, traduisant le renouvellement des prescriptions. Le nomadisme médical pour se procurer un traitement est inférieur à 1%.

- *Caractéristiques liées à la délivrance pharmaceutique*

Au cours de la première délivrance d'un traitement anticholinergique, 57,2% du traitement est une forme LP pour le trihexyphénidyle et 7,9% pour la tropatépine (100% pour le bipéridène uniquement disponible en forme LP). Le nomadisme pharmaceutique concerne 1,0% (bipéridène), 1,4% (trihexyphénidyle) et 1,6% (tropatépine) des patients selon le traitement.

Le temps d'exposition, lorsqu'il n'est pas interrompu, est identique selon l'anticholinergique initié, près de 48% des sujets sont traités moins de 1 mois (une seule délivrance) et près de 30% plus de 6 mois. Près de 70% des sujets ayant interrompu leur traitement ne reprendront pas d'anticholinergique.

Lors de la reprise d'un traitement, le nouvel anticholinergique sera différent dans 7,2% des cas lorsque le patient était initialement traité par trihexyphénidyle, 12,2% des cas s'il concernait le bipéridène et 6,1% des cas pour la tropatépine.

- Caractéristiques liées à l'utilisation hors AMM

Les patients traités par trihexyphénidyle et bipéridène) sont très peu à avoir une affection de longue durée déclarée pour cette pathologie (3,0% et 0,0%, respectivement). La présence d'un traitement antiparkinsonien est un peu plus fréquent (trihexyphénidyle : 7,4% et bipéridène 1,1%), avec une faible proportion de patients sous tropatépine (2,3%).

Plus de 90% des patients sont traités par un neuroleptique lorsque le traitement est le bipéridène ou la tropatépine, ce taux étant de 80% lorsque le traitement est le trihexyphénidyle.

La proportion de patients sous traitement de substitution aux opiacés ne diffère pas selon les traitements (trihexyphénidyle : 1,9% ; bipéridène : 1,6% ; tropatépine : 2,3%).

L'utilisation hors AMM des anticholinergiques est estimée à 14,4% pour le trihexyphénidyle, 8,5% pour le bipéridène (absence d'ALD ou de traitement antiparkinsonien ou neuroleptique) et de 5,0% pour la tropatépine (absence de traitement neuroleptique).

- Evolution des doses journalières estimées au cours du traitement.

Il n'existe pas d'augmentation statistiquement significative des doses journalières au cours du temps pour l'intégralité de la population traitée, ni d'effet traitement.

Le patient est considéré comme « dépassant la posologie initiale de plus de 50% » lorsque la posologie estimée entre 2 délivrances au cours du traitement est de plus de 1,5 fois la posologie initiale du patient, et pour plus de 3 délivrances. Le risque de voir la posologie initiale augmentée est de 1.07 [0.72-1.58] pour le trihexyphénidyle et de 0.86 [0.59-1.26] pour la tropatépine, en comparaison au bipéridène, donc non différent selon le traitement initié.

- Méthode de classification

La méthode de classification hiérarchique ascendante a été utilisée. Aucun groupe de sujets « déviants » vis-à-vis du traitement n'a pu être mis en évidence pour les trois molécules.

En revanche, deux groupes de sujets peu identiques aux autres patients sont retrouvés chez les patients traités par trihexyphénidyle (respectivement 1,7 et 1,3% des patients traités).

- Groupe a : ce sont des patients jeunes (24 ans), majoritairement des hommes (70%), nomades, ayant des posologies estimées de 7,1 mg / jour, utilisant les formes LP dans 40% des cas, et dont 70% sont des sujets qui vont augmenter les doses au cours du temps et traités 40 mois en moyenne.

- Groupe b : ce sont des patients plus âgés, (62 ans), majoritairement des femmes (63%), nomades, sans fortes posologies au cours du traitement, utilisant dans 50% des cas une forme LP et dont les posologies vont augmenter au cours du temps dans 50% des cas et traités 50 mois en moyenne.

- Utilisation en département d'outre-mer

L'analyse a porté sur les patients bénéficiant de remboursement de traitement anticholinergique dans les DOM en comparaison aux patients traités en métropole.

Dans les DOM, les sujets traités par trihexyphénidyle sont plus âgés qu'en métropole (60,9 vs. 50,7 ans, respectivement).

L'utilisation hors AMM du trihexyphénidyle est significativement plus importante dans les DOM qu'en métropole (47,6% vs. 13,3%, respectivement).

De plus, la fréquence d'utilisation hors AMM du trihexyphénidyle de 2006 à 2011 augmente légèrement sur le territoire français de 10,7% à 13,9%. Cette augmentation est plus importante dans les DOM, passant de 50% en 2006 à 75% en 2011.

En résumé,

- Le nombre de patients sous anticholinergiques débutant un traitement est en légère baisse, d'âge médian 50 ans pour le bipéridène et le trihexyphénidyle ; 40 ans pour la tropatépine. Ce sont aussi bien des hommes que des femmes.
- La primo-prescription provient majoritairement d'un établissement de soins pour la tropatépine, dans des proportions moindres pour le bipéridène puis encore moindres pour le trihexyphénidyle.
- Le trihexyphénidyle délivré est prescrit majoritairement par un MG, les autres anticholinergiques par des spécialistes si l'exercice est libéral.
- Près de 30% des patients sont traités plus de 6 mois.

- Utilisation hors AMM : de 5 à 14% selon le traitement, très important en DOM pour le trihexyphénidyle (75% en 2010).
- La proportion de sujets consommant de fortes doses journalières n'est pas négligeable : 1,6% pour la tropatépine, 0,5% pour le trihexyphénidyle et 0,3% pour le bipéridène.

Conclusion

Au total, l'usage abusif ou détourné de trihexyphénidyle concerne deux voire trois populations de sujets : les patients traités initialement dans une bonne indication et les polyconsommateurs de drogues qui l'utilisent en association à de l'alcool et aux benzodiazépines (clonazépam, flunitrazépam, clorazépate) pour un effet euphorisant, hallucinogène, psychostimulant favorisant le passage à l'acte ; la troisième catégorie correspond à des patients schizophrènes toxicomanes. Les données recueillies auprès du réseau des CEIP montrent un signal modéré mais constant au cours des années sur le territoire français et plutôt concentré sur les grandes villes (Marseille, Lyon, Paris). Il est également considéré comme un « fléau » par les médecins de l'île de la Réunion où ce produit fait l'objet d'un important trafic.

Un mésusage notoire est localisé dans diverses régions du monde (Brésil, Moyen-Orient, Maghreb).

Les autres anticholinergiques antimuscariniques de synthèse font également l'objet d'un abus et d'un mésusage chez les patients traités et les sujets toxicomanes comme le confirme l'évaluation de la tropatépine et du bipéridène, le signal concernant ces deux molécules étant nettement plus faible que celui observé avec le trihexyphénidyle.

En France, l'Artane®, le Parkinane®, le Lepticur® et l'Akinéton® sont inscrits sur la liste 1 des substances vénéneuses ; leur taux de remboursement est fixé à 65 % et leur prix est faible (2,37 euros les 20 comprimés de 5 mg d'Artane®).

Actuellement il n'existe que des mises en garde précisant que : « des perturbations psychiques peuvent provenir de l'emploi inconsidéré d'Artane® utilisé dans le but d'obtenir un état euphorique ».

Le phénomène d'abus et de mésusage de trihexyphénidyle, très localisé, ne semble donc pas devoir engendrer la mise en œuvre de mesures réglementaires pour limiter les effets rapportés hormis des précisions et rappels dans le RCP.

Une réévaluation du rapport bénéfice / risque pourrait peut-être être également envisagée mais un retrait d'une des spécialités pourrait avoir comme conséquence le report sur les autres molécules de la même famille.

Commentaires de la CNSP

Il a été discuté la possibilité de retirer les formes immédiates du marché pour ne laisser que les formes à libération prolongée.

Il est signalé que des actions locales peuvent être envisagées, en particulier au niveau des pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, en sensibilisant les centrales ou groupements d'achat locaux ou nationaux.

Les saisies d'Artane 5 mg concernent principalement des médicaments non contrefaits, émanant du laboratoire exploitant. La Réunion constitue un pôle économique de cette région de l'Océanie et représente une région de fort trafic. Il faut également prendre en compte l'utilisation locale culturelle des anticholinergiques comme stimulant, notamment par une utilisation importante des plantes atropiniques.

Il a également été discuté le fait de contrôler les exportations, même si le trihexyphénidyle n'est pas classé comme stupéfiant et n'est pas soumis à une autorisation d'export.

Certains experts s'interrogent sur l'utilisation constante ou en faible diminution des anticholinergiques malgré la mise sur le marché des neuroleptiques dits atypiques, ne nécessitant pas d'utiliser ces molécules. Il est rappelé que la HAS recommande de ne pas associer de « correcteurs » antimuscariniques à ces molécules, ce qui n'est donc pas respecté.

Avis de la CNSP

La commission est favorable, à l'unanimité des membres présents, à :

- la réévaluation du rapport bénéfice / risque des anticholinergiques antiparkinsoniens à libération immédiate, pour toutes les formes, y compris la solution buvable. Le cas échéant, leur positionnement dans les deux indications, maladie de Parkinson et syndrome parkinsoniens induits par les neuroleptiques devra être précisé.

- la modification de l'information contenue dans les RCP pour signaler le risque d'abus,

- la surveillance du commerce licite d'Artane® dans la région de Madagascar – La Réunion mais aussi plus généralement du circuit de distribution entre les différentes régions. Le Laboratoire devra s'impliquer dans cette surveillance.
- une sensibilisation sur l'usage détourné et abusif des anticholinergiques antimuscariniques et en particulier de l'Artane® au niveau régional.

6. ACTUALISATION DE L'ENQUETE D'ADDICTOVIGILANCE DU STABLON® (TIANEPTINE)

Le CEIP de Nancy présente les données actualisées de l'enquête d'addictovigilance du Stablon® (tianeptine) pour l'année 2011.

Pour rappel, l'enquête couvrant la période 2006/10 a été présentée au Comité technique des CEIP du 31 mars 2011 et à la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 21 avril 2011.

Cette enquête avait montré la persistance de cas d'abus et de pharmacodépendance malgré les mesures qui avaient été mises en place en 2007 : modification de l'information médicale du Stablon mettant en garde les professionnels de santé et les patients contre ce risque et diffusion d'une lettre aux médecins et aux pharmaciens.

La fréquence du risque d'abus et de pharmacodépendance a été estimée à 1 cas pour 1000 patients traités.

Le profil de sujets surconsommant reste le même au fil du temps : femmes de moins de 50 ans, présence d'antécédents d'abus ou de pharmacodépendance, « nomadisme » médical et/ou pharmaceutique, consommation élevée de doses journalières, sevrage ou tentative de sevrage difficile.

Compte tenu du potentiel d'abus et de dépendance avéré du Stablon, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a ainsi proposé que son rapport bénéfice/risque soit réévalué.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque sera examinée par la Commission d'AMM du 2 février 2011. Dans le cadre de cette réévaluation, l'Afssaps a demandé une actualisation de l'enquête d'addictovigilance.

NB : M Bordet n'était pas présent lors de ce point

Présentation du rapporteur

Le CEIP de Nancy présente les données actualisées de l'enquête d'addictovigilance du Stablon® (tianeptine) pour l'année 2011.

- Données concernant les notifications spontanées pour l'année 2011

En 2011, après élimination des doublons, 12 cas ont été notifiés au laboratoire et aux réseaux des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

Parmi ces 12 cas, deux cas avaient déjà fait l'objet d'une notification, l'un en 2007 et l'autre en 2010 :

- Le premier cas concerne une femme de 22 ans, ayant des antécédents de troubles compulsifs alimentaires et ayant expérimenté la consommation d'ecstasy, d'amphétamines et d'hallucinogènes. Cette patiente a ressenti dès les premières prises de Stablon® en 2009, un effet positif psychostimulant et a augmenté rapidement les doses afin de rechercher également un effet anorexigène, avec une consommation journalière moyenne de 50 comprimés en 4 prises. En 2011, trois tentatives de sevrage ont été réalisées.
- Le deuxième cas concerne une femme de 52 ans qui présente une pharmacodépendance au Stablon® depuis plus de 10 ans. Elle est connue de la justice pour trafics avec vols d'ordonnances et de tampons. Au moins douze tentatives de sevrage ont été réalisées en milieu hospitalier sans succès.

L'analyse des 10 autres cas montre un profil similaire avec les cas étudiés dans les deux précédentes enquêtes d'addictovigilance : les sujets ont majoritairement moins de 50 ans.

Pour 5 sujets, la consommation journalière de Stablon® est inférieure à une boîte. Elle est comprise entre 1 à 2 boîtes par jour pour 4 autres sujets et supérieure à 4 boîtes pour un des sujets (jusqu'à 130 comprimés par jour).

Le motif de l'abus est renseigné dans 4 cas :

- Pouvoir se livrer à ses activités quotidiennes (n=1) ;
- Faire face à ses obligations professionnelles (n=1) ;
- Dans les moments de colère (n=1) ;
- Faciliter sa sociabilité (hyperactivité recherchée) (n=1).

La durée de l'abus est très peu renseignée. Pour trois patients, il est mentionné une surconsommation depuis plusieurs années (jusqu'à 10 ans).

De même, l'item concernant l'hospitalisation pour sevrage est également peu renseigné. Une hospitalisation pour sevrage a *a priori* eu lieu pour 2 patients et une hospitalisation a été envisagée pour un 3^{ème} cas. Toutefois, ce sevrage aurait été réalisé en ambulatoire. Pour deux autres cas, on a la notion de plusieurs tentatives d'autosevrage qui se sont à chaque fois soldées par un échec.

Les antécédents psychiatriques ont été renseignés dans 5 cas : troubles bipolaires chez un homme de 50 ans, troubles anxieux chez une femme de 52 ans, syndrome dépressif chez une femme de 51 ans, hystérie chez une femme de 54 ans et troubles psychiatriques sans autre indication chez une femme de 35 ans.

Des antécédents d'abus ou d'abus concomitants ont été relevés chez 6 sujets :

- Pour 3 sujets : consommation de produits licites (alcool dans 1 cas) ou illicites (cocaïne, amphétamine, MDMA pour un cas et héroïne, cocaïne et cannabis pour le second cas) ;
- Pour 4 sujets : consommation de médicaments (benzodiazépines et apparentés dans 4 cas, association paracétamol-codéine dans 1 cas et Néocodion® dans 1 cas).

Le nomadisme médical et/ou pharmaceutique est clairement mentionné dans 5 cas, avec un maximum de 19 prescripteurs pour un patient et de 32 pharmacies pour un autre patient.

- **Données OSIAP¹ pour l'année 2010**

En 2010, 8 ordonnances suspectes ont été collectées *versus* 21 sur la période 2006/10 dont 3 ordonnances volées et 2 falsifications d'ordonnance.

- **Données OPPIDUM² pour l'année 2010**

Parmi les 5155 sujets inclus en 2010, 10 ont déclaré une consommation de Stablon®, sans usage abusif ni dépendance.

Toutefois, il est à rappeler que la tianeptine présente des indicateurs de détournement particulièrement élevés en comparaison aux autres antidépresseurs : en première position pour 3 indicateurs sur 5 (% d'abus et de dépendance ; % de prise d'alcool concomitante, % d'obtention illégale) et en deuxième position pour l'indicateur : % de dose supérieure à celle recommandée dans l'AMM.

- **Données OPEMA³ pour l'année 2010**

Parmi les 1394 sujets inclus en 2010, 4 sujets consomment du Stablon®, dont un cas d'abus. Il s'agit d'un homme de 30 ans consommant une association abusive de tianeptine et de zopiclone.

En conclusion, l'actualisation de l'enquête d'addictovigilance montre une augmentation des signalements en 2011. Cette augmentation est peut être liée à l'inscription du Stablon® sur la liste des médicaments sous surveillance par l'Afssaps en janvier 2011.

L'analyse des cas montre le même profil que ceux étudiés dans les deux précédentes enquêtes : sujets de moins de 50 ans pratiquant un nomadisme médical et/ou pharmaceutique important et présentant des tentatives de sevrage difficiles souvent soldées par un échec.

Le rapporteur propose un renforcement des conditions de prescription et de délivrance du Stablon® afin de limiter le risque d'abus et de dépendance, à savoir :

- Prescription sur ordonnance sécurisée
- Limitation de la prescription à 28 jours

En outre, il est proposé la mise en place d'un suivi national d'addictovigilance et l'évaluation de l'impact des mesures un an après leur mise en œuvre.

L'Assurance maladie devrait être également sensibilisée afin qu'elle mette en œuvre des mesures de surveillance adéquates concernant le Stablon®.

Enfin, une étude d'utilisation chez les patients âgés pourrait être envisagée.

Commentaires de la CNSP

La Commission d'AMM du 2 février 2012 a considéré que le rapport bénéfice/risque de Stablon® restait favorable sous réserve de la mise en place d'actions de minimisation du risque afin de limiter le risque d'abus et de pharmacodépendance.

Les mesures proposées comprennent notamment le renforcement et la sécurisation des conditions de prescription et de délivrance du Stablon® et des actions de communication et d'information vers les professionnels de santé et les patients pour les sensibiliser sur le risque de pharmacodépendance.

¹ OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible

² OPPIDUM : Observation des Produits psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

³ OPEMA : Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire

Les mesures visant à rendre obligatoire la prescription du Stablon® sur ordonnance sécurisée et à limiter la durée de prescription à 28 jours devraient être efficaces pour limiter le nomadisme médical et/ou pharmaceutique.

Toutefois, certains membres estiment que l'application de cette mesure à un seul médicament de la classe des antidépresseurs risque de singulariser les patients traités.

La CNSP s'interroge sur l'impact de la prescription sur ordonnance sécurisée et son effet dissuasif sur le nomadisme médical et pharmaceutique.

La représentante de l'Afssaps rappelle que des mesures similaires ont déjà été appliquées pour plusieurs benzodiazépines et la buprénorphine. Elles ont eu un impact très positif sur la réduction de l'abus, de la dépendance et de l'usage détourné des médicaments concernés.

Il est rappelé qu'une étude relative à la généralisation des ordonnances sécurisées conduite par l'Afssaps est actuellement en cours. Cette étude a pour objectif d'identifier les avantages et les inconvénients de la prescription sur ordonnance sécurisée et d'évaluer l'acceptabilité par les médecins et autres prescripteurs. Les résultats sont attendus au décours du deuxième trimestre 2012.

Par ailleurs, si cette mesure est prise, les membres de la CNSP soulignent la nécessité d'informer l'ensemble des professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens) en même temps et bien en amont de sa mise en place.

En outre, certains membres souhaitent une approche plus systémique du problème en prenant en compte, non seulement le médicament, mais également le patient, le médecin et le pharmacien.

Il est rappelé que l'Afssaps est compétente uniquement sur les médicaments. Toutefois, l'Afssaps peut sensibiliser la Direction Générale de la Santé et le cas échéant, l'Assurance Maladie afin de mettre en œuvre des mesures de surveillance adaptées vis-à-vis des patients et des professionnels de santé.

Avis de la CNSP

Compte tenu du risque d'abus et de dépendance avec le Stablon®, la CNSP a rendu un avis favorable au renforcement des conditions de prescription et de délivrance du Stablon® :

- **Prescription sur ordonnance sécurisée (Pour : 13 / Contre : 1 / Abstention : 7)**
- **Durée maximale de prescription à 28 jours (Pour : 16 / Contre : 0 / Abstention : 5)**

En outre, un suivi national d'addictovigilance sera mis en place et sera confié au CEIP de Nancy.

L'impact de ces mesures sera évalué un an après leur mise en œuvre.

7. PRESENTATION DU BILAN DU GROUPE DE TRAVAIL « RECOMMANDATIONS GALÉNIQUES ET PREVENTION DU DETOURNEMENT DES MEDICAMENTS » ET PERSPECTIVES

Dans le cadre de ses missions, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) a identifié trois principaux contextes de détournement pour lesquels les propriétés galéniques des médicaments jouent un rôle primordial.

En premier lieu, la forme galénique de certains médicaments peut être attractive pour les enfants, majorant ainsi le risque d'intoxication accidentelle. C'est le cas, par exemple, des sirops et des dispositifs transmuqueux qui ressemblent à des sucettes. Des médicaments psychoactifs, tels que les traitements de substitution aux opiacés et les anesthésiques généraux, peuvent être également détournés pour leurs effets euphorisants ou sédatifs, en utilisant dans la plupart des cas, une autre voie d'administration que celle qui doit être employée. Enfin, les médicaments susceptibles d'être détournés à des fins criminelles (soumission chimique) possèdent des caractéristiques pharmacologiques, pharmacocinétiques et galéniques particulières.

En 1997, à la demande du directeur général de l'Agence du médicament, le Professeur Lagier a remis au Ministre chargé de la santé, un rapport sur la Soumission chimique. Une des mesures proposées avait été l'application systématique de mesures galéniques à tous les médicaments les plus impliqués dans la soumission chimique.

L'enquête nationale sur la soumission chimique conduite annuellement par l' Afssaps depuis 2003 montre en effet que les médicaments les plus fréquemment utilisés à des fins de soumission chimique possèdent des propriétés sédatives, désinhibitrices et provoquent généralement, chez la victime, une amnésie antérograde. En général, leur délai d'action est rapide ainsi que leur élimination. De plus, ces médicaments sont souvent inodores, incolores ou se désagrègent rapidement dans les boissons sans laisser de résidus. Enfin, leur goût n'est pas perceptible ou facilement dissimulable.

Entre 2001 et 2004, la CNSP a émis des avis défavorables à la mise sur le marché d'une benzodiazépine en gouttes buvables et d'une forme comprimé effervescent de zolpidem. La Commission a alors souhaité la création d'un groupe de travail spécifique chargé de déterminer les pré-requis galéniques permettant de limiter l'usage détourné des médicaments.

En octobre 2005, aux quatrièmes ateliers de Pharmacodépendance à Biarritz, une table ronde a permis d'initier pour la première fois, une réflexion avec l'industrie pharmaceutique sur les mesures galéniques à appliquer pour limiter le risque de détournement de certains médicaments.

Ainsi, compte tenu de l'importance des caractéristiques galéniques des médicaments dans leur potentiel de détournement et sur avis de la CNSP, le Directeur général a décidé en 2007 de créer un nouveau groupe de travail intitulé « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments ».

Bilan du groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments »

1. Missions du groupe de travail et modalités de fonctionnement

Ce groupe de travail a eu pour missions principales :

- d'élaborer, en concertation avec et pour l'Industrie pharmaceutique, des recommandations galéniques visant à limiter le risque de détournement des médicaments, selon 3 axes de travail :
 - o Soumission chimique ;
 - o Attractivité des formes galéniques ;
 - o Détournement de la voie d'administration.
- d'évaluer le rapport bénéfice/risque sur le plan galénique, des médicaments identifiés comme « sensibles » en développement ou déjà commercialisés.

Rattaché à la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché et présidé par le Président de la CNSP, ce groupe de travail a été composé de 6 membres de droit, de 20 experts (galénistes, toxicologues analystes, cliniciens, pharmaciens et représentants des réseaux de vigilance) et de 4 membres invités travaillant dans l'Industrie pharmaceutique.

2. Bilan sur les travaux fournis par le groupe de travail

Ce groupe s'est réuni 17 fois entre fin 2007 et début 2012.

Il a notamment élaboré 3 recommandations galéniques, examiné une dizaine de dossiers (demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché, d'essais cliniques ou autres) et a été à l'initiative de deux études de recherche.

- **Recommandations galéniques**

Trois recommandations galéniques ont été élaborées par le groupe de travail : une première visant à limiter la soumission chimique, une deuxième visant à limiter les intoxications accidentelles pédiatriques et une troisième visant à limiter le détournement de la voie d'administration ;

Le champ d'application de ces recommandations concerne les médicaments en développement mais également les médicaments commercialisés pour lesquels un risque d'intoxication accidentelle pédiatrique, de soumission chimique ou de détournement de la voie d'administration a été identifié.

Les objectifs de ces recommandations sont :

- Alerter la victime potentielle et rendre l'acte de l'agresseur plus ;
- Graduer la sécurisation des conditionnements en fonction de la toxicité du ou des principes actifs ;
- Rendre complexe le détournement de la voie d'administration.

L'élaboration de ces recommandations a reposé sur une analyse fine de la revue de la littérature et les données des réseaux de vigilance (pharmacovigilance, addictovigilance et toxicovigilance).

Ces recommandations ont été validées par l'Afssaps après passage devant des Commissions et des groupes de travail compétents (Commission d'AMM, CNSP, Groupe de travail pharmaceutique, Comité d'orientation pédiatrique).

Il reste également nécessaire qu'elles soient portées au niveau européen auprès de l'EMA afin d'élaborer un guideline européen destiné à la fois aux agences nationales de régulation et à l'Industrie pharmaceutique.

Elles ont pour but :

- d'inciter les responsables de mise sur le marché des médicaments à intégrer les différents risques de détournement dès le début de leur plan de développement ;
- de standardiser le processus d'évaluation des médicaments identifiés comme « sensibles » par l'Afssaps ;
- de sensibiliser les Etats membres aux différentes problématiques de détournement, d'harmoniser l'évaluation pharmacotechnique des médicaments sensibles et d'obtenir une meilleure cohérence entre les avis des différents Etats membres sur les mesures à prendre visant à augmenter la résistance au détournement des médicaments (formulation, conditionnement) ;

- **Etudes de recherche**

Les travaux du Groupe de travail ont permis de mettre en place deux études de recherche galénique :

- La première étude a pour objectifs principaux d'élaborer et de valider un référentiel permettant d'évaluer de manière standardisée la résistance au détournement des médicaments sur le plan galénique, de caractériser les tests pharmacotechniques et de concevoir un prototype garantissant une résistance au détournement. Cette étude initiée depuis janvier 2010 est financée par l'Afssaps et coordonnée par le CEIP de Nantes.
- La deuxième étude a pour objectifs principaux de valider les tests pharmacotechniques évaluant le potentiel d'alerte développés dans le cadre de la première étude et de valider une méthode sensorielle permettant d'évaluer de manière standardisée la résistance des médicaments à la soumission chimique. Cette étude financée par la MILDT devrait débuter au cours du deuxième semestre 2012 et sera coordonné par l'Ecole de Biologie Industrielle.

- **Dossiers examinés par le Groupe de travail**

Le groupe de travail a été saisi par différents groupes de travail et Commissions siégeant à l'Afssaps et a examiné une dizaine de dossiers très variés. Il a notamment examiné sur le plan galénique :

- des dossiers d'AMM dans le cadre d'une procédure européenne concernant de nouvelles formes pharmaceutiques, de nouvelles substances ou de médicaments génériques ;
- des dossiers d'AMM dans le cadre d'une procédure nationale et d'essais cliniques concernant notamment la sécurisation des conditionnements, les médicaments à médication officinale ;
- des dossiers d'AMM de médicaments vétérinaires contenant un stupéfiant ;

Perspectives

Les recommandations galéniques élaborées par le groupe de travail devraient être prochainement publiées sur le site Internet de l'Afssaps et diffusées aux syndicats des entreprises pharmaceutiques (LEEM et GEMME) afin qu'elles soient diffusées aux adhérents. L'Agence les soumettra également au niveau européen auprès de l'EMA afin de concevoir un guideline européen.

L'étude galénique sur la résistance au détournement devrait permettre la publication de l'échelle de résistance au détournement et des tests pharmacotechniques devant être réalisés par les industriels.

Conclusion

Le Groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments » a contribué activement à avancer dans la lutte contre le détournement des médicaments psychoactifs et contre les intoxications pédiatriques par le biais de ses différents travaux : recommandations galéniques, études de recherche et évaluation du rapport bénéfice/risque sur le plan galénique des médicaments identifiés comme « sensibles » avant leur mise sur le marché ou déjà commercialisés.

Il est à souligner que les travaux du groupe de travail ont été présentés à divers congrès et manifestations scientifiques aussi bien au niveau national (congrès P2T, ateliers de pharmacodépendance à Biarritz) qu'au niveau international (Commission des stupéfiants de l'ONU).

Commentaires de la CNSP

La commission et l'Afssaps saluent la qualité des travaux de ce groupe et se félicitent d'avoir contribué à sa mise en place.

Sa mission principale qui était d'établir des recommandations galéniques a été pleinement remplie. Il est maintenant nécessaire de porter ces recommandations à l'Europe pour qu'elles soient prises en compte dans le cadre du développement des médicaments.

Dans l'avenir, ce groupe n'existera plus en tant que tel mais l'Afssaps fera appel à l'expertise de ses membres pour des problématiques galéniques particulières ou dans le cadre d'autres groupes de travail.