

Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques
Service de l'évaluation et de la surveillance du risque
et de l'information sur le médicament
Département Stupéfiants et Psychotropes

COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 86^{ième} réunion du 15 décembre 2009
Adopté le 18 février 2010*

LISTE DES PARTICIPANTS	2
1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS.....	3
2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 22 OCTOBRE 2009	3
3. RÉSULTATS DRAMES 2008.....	4
4. PLAN DE GESTION DE RISQUES DES SPÉCIALITÉS À BASE DE BUPRÉNORPHINE HAUT DOSAGE.....	8
5. ÉVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE DU DATURA.....	17

LISTE DES PARTICIPANTS

ÉTAIENT PRÉSENTS

MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

Mme ARENS-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 DORLÉAC, représentant le Directeur de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services,

M. JULIEN, représentant le Directeur des Sports,

Mme MOUCHEL, représentant le Directeur des affaires criminelles et des grâces,

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

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

Mme CANARELLI, représentant le Directeur de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,

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. THIRION (Vice-Président),
M. LAGIER (membre titulaire), Mme GIBAJA (membre suppléant), Mme DEBRUYNE (membre suppléant),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge des addictions : M. BINDER (membre titulaire), M. MAGNIN (membre titulaire), M. KAMMERER (membre suppléant), M. POLOMENI (membre titulaire),
- En qualité de toxicologue analyste : M. PEPIN (membre titulaire), M. GAULIER (membre suppléant),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge de la douleur : M. SERRIE (membre titulaire),
- En qualité de pharmacien hospitalier : M. LAVAL (membre suppléant),
- 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 stupéifiantes ou psychotropes :
Mme AVRIL (membre titulaire).

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 4 :

Laboratoires Arrow

Laboratoires Mylan

Laboratoires Schering-Plough

Dans le cadre du point 5 :

Mme BOUCHER, CEIP de Lyon

SECRETARIAT DE LA COMMISSION

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

ÉTAIENT EXCUSÉS

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

Mme GUILLEMER, représentant la Directrice Générale de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments,

M. JUNOD, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins,

Mme LAINÉ-CESSAC, Vice-présidente de la Commission nationale de pharmacovigilance,

Mme ARDITTI, représentant le réseau de Toxicovigilance,

M. BAILLY, M. DONNADIEUR, Mme JOLLIET, M. DELILE, M. KARILA, M. QUENEAU, M. MONTASTRUC, M. SCHMITT.

1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucune situation de conflit d'intérêts important, susceptible de faire obstacle à la participation des membres et experts à la délibération, n'a été identifiée, ni déclarée, au cours de la séance de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 15 décembre 2009.

2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 22 OCTOBRE 2009

Le compte-rendu de la réunion du 22 octobre 2009 est adopté à l'unanimité des membres présents sous réserve des modifications suivantes :

Page 36 : **Remplacer** « *Même si les données recueillies ne sont pas statistiquement représentatives de la population présentant une addiction, elles permettent de dégager des tendances observées dans les structures spécialisées de soins aux toxicomanes. Il serait intéressant de compléter l'analyse de la consommation des benzodiazépines en les classant grâce à un index de dangerosité fonction de leur diffusion.* » **par** « *Les données recueillies permettent de dégager des tendances observées dans les structures spécialisées de soins aux toxicomanes. Il serait intéressant de compléter l'analyse de la consommation des benzodiazépines en les classant grâce à un index de déclaration.* »

3. RÉSULTATS DE L'ENQUETE DRAMES 2008

L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments ET de Substances) a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances impliquées (médicament ou substance illicite), d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.

Depuis 2002, il s'agit d'un recueil annuel prospectif des cas de décès survenant chez les toxicomanes. Ces cas sont notifiés par des toxicologues analystes volontaires et experts auprès des tribunaux ainsi que par les CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance), tous répartis sur l'ensemble du territoire français. Ces experts réalisent les analyses toxicologiques dans le cadre d'une recherche des causes de la mort à la demande des autorités judiciaires.

En 2008, 19 experts réalisant des analyses toxicologiques dans un cadre médico-légal ont participé à l'enquête (*versus* 15 en 2007).

Le CEIP de Marseille est responsable de la coordination de l'étude et de l'analyse de ces données.

Méthodologie

- *Critères d'inclusion :*

Sont inclus dans l'enquête DRAMES, les décès répondant à la définition A de l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies) des décès liés à la drogue [psychose due à la drogue, dépendance, toxicomanie sans dépendance, intoxication accidentelle causée par la prise d'opiacés, de cocaïne, de stimulants, de cannabis, d'hallucinogènes ou de médicaments de substitution aux opiacés (MSO)] et pour lesquels des analyses toxicologiques ont été réalisées par les toxicologues participant à l'étude. Les accidents mortels de la circulation liés à la prise d'un de ces produits ne sont pas inclus dans cette enquête.

- *Recueil des données :*

Le recueil des données est effectué sur une fiche anonyme, remplie par le toxicologue expert. Les données recueillies permettent de caractériser les sujets, de décrire les circonstances de découverte du corps, le stade de l'abus au moment du décès, les résultats de l'autopsie ainsi que l'identification et la quantification des substances retrouvées dans les prélèvements biologiques.

Résultats 2008

En 2008, 233 cas de décès ont été recueillis (*versus* 200 en 2007) : 217 décès étaient directement liés aux produits et 16 étaient indirectement en relation avec les produits consommés. Parmi ces derniers cas, les causes du décès étaient liées notamment à un incendie (n=4), une noyade (n=4), une chute d'une hauteur importante (n=3) et un vertige suivi d'une chute sur une arête de table (n=1).

□ Circonstances de découverte du corps

Cette mention est renseignée dans 182 cas (78%). Le corps est retrouvé à domicile ou par une tierce personne dans 67,6% des cas, en extérieur ou dans un domicile temporaire (15,9%), par la police sur la voie publique (7,1%), à l'hôpital (4,5%), en milieu carcéral (3,3%) ou en milieu festif (1,6%).

□ Caractéristiques des sujets

Le sexe des personnes décédées est renseigné dans 99,1% des cas. Comme les années précédentes, les décès concernaient majoritairement des hommes (81%).

L'âge est renseigné dans 88% des cas. Les sujets décédés sont jeunes, avec une moyenne d'âge de 32,8 ans (valeurs extrêmes : 15-52 ans).

Les antécédents médicaux des sujets sont renseignés dans 67,7% des cas. Des antécédents d'abus ou de pharmacodépendance sont rapportés dans 85% des cas, un éthylisme dans 22%, des troubles psychiatriques dans 11% et un tabagisme dans 6% des cas.

Le stade de l'abus au moment du décès est renseigné dans 56% des cas : 14 sujets étaient naïfs (absence de prise récente de substances, selon les données cliniques), 79 consommaient des substances psychoactives de façon intermittente ou permanente et 33 étaient sous traitement de substitution.

□ Les produits

Deux cent dix sept décès sont directement en relation avec les produits. Les substances illicites (stupéfiants illicites) sont mises en cause dans 113 décès (52,1%). Les médicaments opiacés licites - hors MSO- sont retrouvés dans 19 cas (8,8%) et les médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés dans 84 cas (38,7%).

Ces produits sont associés dans 38,2% des cas au cannabis (delta-9-tetrahydrocannabinol) et dans 39,6% des cas à des médicaments psychoactifs. Dans 26,7% des cas, une alcoolémie supérieure à 0,5g/l est rapportée.

Les stupéfiants illicites :

Concernant les stupéfiants illicites (113 cas soit 52,1%), un produit unique est rapporté dans 80 cas avec 62 cas impliquant l'héroïne, 16 la cocaïne et 2 des stimulants (amphétamine dans 1 cas, MDMA/MDA¹ dans 1 cas)

L'association de plusieurs stupéfiants illicites est rapportée dans 33 décès dont :

- 18 cas d'héroïne-cocaïne
- 1 cas d'héroïne-cocaïne-amphétamine
- 1 cas d'héroïne-cocaïne-tramadol
- 2 cas d'héroïne-MDMA
- 1 cas d'héroïne-codéine
- 1 cas d'héroïne-buprénorphine
- 1 cas d'héroïne-méthadone
- 1 cas de cocaïne-héroïne-MDMA
- 1 cas de cocaïne-MDMA
- 1 cas de cocaïne-méthadone
- 1 cas de cocaïne-buprénorphine
- 1 cas de cocaïne-fentanyl
- 1 cas de cocaïne-buprénorphine-codéine
- 1 cas de kétamine-amphétamine
- 1 cas de GHB/GBL² -cocaïne

Sur l'ensemble de ces décès en relation avec la prise de stupéfiants illicites, une association aux médicaments psychoactifs est retrouvée dans 27 cas (23,9%) et une alcoolémie supérieure à 0,5g/l dans 39 cas (34,5%).

Les médicaments opiacés licites (hors traitement de substitution) :

Les médicaments opiacés licites hors MSO sont mis en cause dans 19 décès (8,8%) dont 17 avec un produit unique : 12 avec la morphine, 4 avec la codéine et 1 avec le sufentanil. Le tramadol associé à la morphine d'une part, et la morphine associée à la méthadone et à la buprénorphine d'autre part, sont retrouvés dans les 2 autres décès. Les décès mettant en cause uniquement la morphine sont en augmentation, ils ne représentaient que 4 cas en 2007.

L'association à des médicaments psychoactifs est retrouvée dans 7 cas seulement (36,8%) et une alcoolémie supérieure à 0,5g/l dans 3 cas (16%).

Les médicaments de substitution :

Parmi les 84 cas de décès (38,7%) liés à la prise de médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés, la majorité (n=78) sont liés à la prise d'un seul produit avec 58 décès rapportés avec la méthadone et 20 avec la buprénorphine haut dosage. Six autres cas sont en association : méthadone-cocaïne dans 3 cas, méthadone-morphine dans 1 cas, méthadone-cocaïne-buprénorphine dans 1 cas, et buprénorphine-méthadone dans 1 cas.

Une association avec des médicaments psychoactifs est notifiée dans 51 cas (60,7%) et une alcoolémie supérieure à 0,5g/l dans 16 cas (19%).

Un autre cas de décès liés à l'association dextropropoxyphène-buprénorphine-médicaments psychoactifs a également été signalé.

¹ MDA/MDMA = 3,4 méthylène-dioxy-amphétamine/3,4 méthylène-dioxy-méthylamphétamine

² GHB/GBL = Gammahydroxybutyrate/Gammabutyrolactone

□ Décès indirectement liés à l'abus d'une substance psychoactive :

Seize décès indirectement en relation avec les produits consommés ont été rapportés. Il s'agit de décès en lien avec le cannabis (5 cas), la cocaïne (1 cas), la morphine (2 cas), la pholcodine (1 cas), la buprénorphine (1 cas), ou les associations cocaïne-cannabis (1 cas), cocaïne-buprénorphine (1 cas), héroïne-méthadone (1 cas), méthadone-cannabis (1 cas), buprénorphine-cannabis (1 cas), méthadone-cocaïne-cannabis (1 cas).

Parmi ces 16 cas, 6 étaient associés en plus à de l'alcool et 5 à des médicaments psychoactifs.

Conclusion pour l'année 2008

Comme pour l'année précédente, les cas sont bien documentés, avec un rendu systématique des dosages de l'éthanol et des médicaments psychoactifs permettant ainsi une meilleure connaissance de la part que peuvent prendre les produits associés dans les décès.

Par rapport à l'année 2007, le nombre de décès collectés est légèrement supérieur (233 cas *versus* 200) au domicile (67% *versus* 53%). Parmi les 14 décès concernant des sujets naïfs, la méthadone est impliquée dans 11 cas dont 8 sans aucune autre substance associée (2 cas avec la forme gélule). Les 3 autres cas sont liés à la consommation d'héroïne seule (1 cas) et d'héroïne associée à la cocaïne (2 cas). Enfin, il ressort que la kétamine et le GHB/GBL sont deux nouvelles substances mises en cause dans deux décès.

Commentaires de la Commission Nationale des stupéfiants et psychotropes (CNSP)

Depuis 2002, les enquêtes DRAMES concourent d'une façon importante à l'estimation du nombre de décès liés à l'abus ou la pharmacodépendance survenant en France, ainsi qu'à l'identification des produits impliqués dans ces décès. Les résultats sont transmis à l'Observatoire européen des drogues et toxicomanies (OEDT).

Le nombre de décès rapportés dans le cadre de l'enquête DRAMES est en progression constante au fil du temps. Ce nombre est en corrélation avec le nombre croissant d'experts qui participent chaque année à cette enquête. Depuis juin 2008, l'Agence a signé une convention avec la Compagnie Nationale des Biologistes Analystes Experts. Cette convention permet de formaliser et de consolider les échanges entre les experts toxicologues analystes et l'Afssaps.

Une étude menée par l'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT), en collaboration avec l'Afssaps, a été mise en place pour croiser les trois sources de données actuellement disponibles en France (DRAMES, INSERM et OCRTIS³) afin d'estimer le nombre de décès par surdose en France (*via* la méthode « Capture/Recapture »). Ce travail est fait sur les données 2007. Les résultats devraient être disponibles en 2010.

Par ailleurs, les membres de la CNSP souhaitent savoir si l'enquête DRAMES pourrait inclure les accidents mortels de la route. Les décès par accident de la route ont volontairement été exclus du champ de l'enquête DRAMES dont l'objectif principal est de recueillir les décès par surdose et d'identifier les substances en cause. En outre, il est en pratique très difficile d'imputer un accident de la route à la présence de stupéfiants car il existe de nombreuses causes pouvant expliquer l'accident.

Les membres de la CNSP soulignent la survenue d'un nombre croissant de victimes « naïves », c'est-à-dire qui n'ont jamais au préalable consommé la substance associée au décès. Il serait intéressant de disposer d'informations complémentaires sur ces cas, en particulier l'âge et le sexe et l'analyse toxicologique des cheveux.

Pour finir, l'Afssaps informe la CNSP que la MILDT (Mission Interministérielle de lutte contre la drogue et la Toxicomanie), la DGS (Direction Générale de la Santé), l'INVS (Institut National de Veille Sanitaire), l'OFDT et l'Agence ont élaboré conjointement un communiqué de presse afin de sensibiliser le grand public sur les dangers accrus de la consommation d'héroïne en raison de la grande variabilité de sa composition.

Les professionnels de santé et les associations d'usagers seront avertis préalablement à la diffusion du communiqué prévu pour le 16 décembre 2009*. Ce communiqué rappelle que le nombre de décès par surdose est en progression en France comme en témoignent les

³ INSERM = Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
OCRTIS = Office Central pour la répression du Trafic Illicite de Stupéfiants

données DRAMES : l'héroïne seule est impliquée dans 22,6% des cas de surdoses mortelles en 2006 ; en 2007, ce chiffre passe à 29,2% sur 192 cas et en 2008 à 28,5% sur 217 cas. La concentration en héroïne retrouvée dans les poudres en circulation varie de 0 à plus de 60% sans qu'aucune caractéristique physique ne puisse présager leur composition.

**Addendum : Le communiqué de presse a été diffusé le 16 décembre 2009. Il est disponible à l'adresse suivante <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-de-presse>*

4. PLAN DE GESTION DES RISQUES DES SPÉCIALITÉS À BASE DE BUPRÉNORPHINE HAUT DOSAGE

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ et un antagoniste des récepteurs opioïdes κ : les différentes spécialités dans lesquelles se trouve la « buprénorphine haut dosage » (BHD) sont indiquées dans le traitement de la dépendance majeure aux opiacés. Il s'agit de :

- Subutex®, commercialisée depuis 1996 ;
- Buprénorphine Arrow®, commercialisée depuis mars 2006 ;
- Buprénorphine Mylan®, commercialisée depuis avril 2007.

Ces spécialités font l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) comprenant des mesures de sécurisation du stockage et de la distribution, une gestion spécifique de la pharmacovigilance, une étude observationnelle et des mesures de minimisation des risques.

Elles font également l'objet d'un suivi national de pharmacodépendance et de pharmacovigilance placé sous la responsabilité du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP) et du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble. M. Mallaret a présenté le bilan de ce suivi depuis le 1er janvier 2007.

Par ailleurs, l'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT) a présenté les résultats d'une analyse de données de l'Assurance Maladie concernant plus de 4500 patients en 2006 et 2007.

Pour l'examen de ce dossier, la Présidence est assurée par le Pr. Thirion.

I. Bilan du suivi national de pharmacodépendance et de pharmacovigilance

Objectif du suivi national

L'objectif principal du suivi national est d'apprécier l'impact de la commercialisation des génériques sur l'utilisation et le profil de sécurité de la buprénorphine (effets indésirables rapportés, mésusage, détournement, pharmacodépendance).

Il est ainsi important d'apprécier le degré de sous-déclaration et de savoir si les patients sous Subutex® ont le même profil de co-morbidité, de sévérité de la dépendance, de risque de détournement de la voie d'administration, de mésusage et/ou de trafic. Il est important de noter que le nombre de patients traités par buprénorphine haut dosage (BHD) est difficile à déterminer car les posologies utilisées varient beaucoup d'un patient à l'autre. De plus, une proportion non négligeable des patients prendraient de la BHD de façon intermittente.

En théorie, plusieurs éléments pouvaient faire supposer un abus préférentiel du princeps par rapport aux génériques :

- la préférence des patients pour une marque,
- la taille des comprimés (comprimés plus gros, donc plus faciles à écraser pour le princeps),
- des comprimés qui seraient plus facilement solubles,
- la différence des excipients.

Matériel et Méthode

Le suivi national a ainsi été réalisé du 1^{er} janvier 2007 au 30 septembre 2009 (soit sur une durée de 33 mois) à partir de l'analyse des PSUR⁴ et des fiches CIOMS⁵ des cas transmis par le laboratoire Schering-Plough (SP) pour Subutex®, Merck-Mylan (MM) et Arrow, ainsi qu'à partir des données de la base nationale de pharmacovigilance. Les notifications aux CEIP et les données des outils utilisés par les CEIP ont également été colligées.

Données du suivi national

Durant les 33 mois de suivi, **519 notifications** spontanées concernant la BHD ont été recueillies, 62,2% d'entre elles se rapportant au Subutex® (n=323 soit) et 26% à un générique du Subutex®. Le

⁴ PSUR = Periodic Safety Update Report ou rapport périodique de pharmacovigilance

⁵ CIOMS = Council for International Organizations of Medical Sciences

nom de la spécialité n'est pas précisé dans 11,7% des notifications. Ces données sont proches de celles fournies par :

- l'enquête OPEMA 2008 (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) : 259 notifications de patients sous BHD dont 73% sous Subutex®, 27% sous générique ;
- l'enquête OPPIDUM 2008 (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) : 1730 notifications de patients sous BHD dont 67% sous Subutex®, 31% sous générique.

Parmi les 519 notifications du suivi national, on distingue :

- **259 cas de mésusage** soit la moitié de l'ensemble des événements ou effets indésirables signalés. Parmi ces cas, près des deux tiers sont signalés avec le Subutex® (n=152) et sont liés dans la majorité des cas à l'injection (intra-veineuse voire intra-artérielle ou intramusculaire⁶). Ces cas sont le plus souvent graves (70%) et compliqués (76%) autant par des pathologies infectieuses que non infectieuses.

Pour les génériques, 70% des cas de mésusages déclarés (n=42) correspondent à des fractionnements de doses, sans conséquence symptomatique dans la plupart des cas (pour 90% d'entre eux).

- **47 cas de décès** dont 9 cas notifiés aux CRPV et aux CEIP. Parmi ces cas, 8 sont liés à la consommation de Subutex® et 1 cas correspond à un cas de suicide au dioxyde de carbone chez un patient traité par générique.

L'étude DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) a rapporté en 2007 12 décès associés à la prise de buprénorphine sur les 192 décès rapportés en France chez les sujets dépendants. Parmi ces 12 cas, la buprénorphine était la seule substance retrouvée dans 4 décès. En 2008, 27 décès étaient associés à la prise de buprénorphine parmi les 217 cas de décès rapportés. La buprénorphine était la seule substance psychoactive retrouvée dans 3 des 27 cas.

En 2008, la fréquence approximative des décès associés à la buprénorphine rapportée au nombre estimé de patients traités (100.000 environ) semble proche de 1/3700 patients traités, ce qui est inférieur à l'estimation des décès associés à la méthadone (1/500 environ), agoniste μ complet. La différence de survenue des décès semble liée à la propriété agoniste partielle μ de la buprénorphine.

- **6 cas d'atteintes hépatiques** rapportés pendant la période du suivi.
- **77 syndromes de sevrage** chez l'adulte rapportés dans plus de la moitié des cas avec les spécialités génériques (n=42 soit 55%) et dans les mêmes proportions pour les spécialités d'Arrow et celles de Mylan. Dans 88% des cas de sevrage notifiés avec une spécialité générique, le sevrage est apparu lors de la substitution de Subutex® par un générique, essentiellement au début de la commercialisation des spécialités génériques, avec un groupement de cas dans les prisons (16 cas). Il peut s'agir d'un effet nocebo lors des premières prises de générique. La notification des sevrages lors de la substitution princeps-générique a actuellement beaucoup diminué.

Les syndromes de sevrage au Subutex® (n=30) représentent un faible pourcentage parmi les cas survenus avec cette spécialité (<10%). La majorité des cas décrits sont des sevrages néonataux. Onze cas sont survenus dans un contexte d'interaction médicamenteuse du Subutex® avec d'autres médicaments se fixant sur les récepteurs opioïdes -association en particulier avec la naltrexone (Révia®) ou la méthadone-. D'autre part, 23,3 % des cas de sevrages avec Subutex® étaient associés à un mésusage par voie intra-veineuse.

Données des outils des CEIP

Profil des patients traités par la buprénorphine haut dosage

Selon les données OPPIDUM, les patients traités par buprénorphine générique sont un peu plus jeunes que les patients traités par Subutex® (moyenne d'âge de 31,1 ans pour Buprénorphine Mylan®, 33,9 pour Buprénorphine Arrow® et 34,1 pour Subutex®).

Par ailleurs, la posologie journalière moyenne est inférieure pour les spécialités génériques (respectivement 7,1 mg et 7,8 mg pour Buprénorphine Mylan® et Buprénorphine Arrow® et 8,6 mg pour Subutex®).

⁶ 2 cas sont liés à une injection IntraMusculaire et 4 à une injection IntraArtérielle

Ces données sont confirmées par celles de l'enquête OPEMA : l'âge moyen est de 35,4 ans pour les patients traités par Subutex®, 33,2 ans pour les patients traités par un générique. La posologie journalière moyenne est de 8,8 mg/j pour le Subutex® et 7,1 mg/jour pour les génériques.

Voie d'administration et mésusage par voie intraveineuse

Les patients traités par Subutex® ont moins souvent recours à la voie sublinguale (voie normale d'administration).

Dans l'enquête OPPIDUM, pour la période des 7 jours précédant le questionnaire, la fréquence d'injection du Subutex® est de 9%, celle de la BHD Mylan® de 7% et celle de la BHD Arrow® de 1%. Dans le suivi du PGR, il semble exister une « sur-représentation » des injecteurs de Subutex® (31%) notifiés en raison des complications cliniques.

Source	Voie sublinguale		Mésusage par voie intraveineuse		
	OPPIDUM 2008	OPEMA 2008	OPPIDUM 2008	OPEMA 2008	Suivi national
Subutex®	91%	96%	9%	10%	31%
BHD Arrow®	99%	100%	1%	5%	7%
BHD Mylan®	98%	100%	7%		2%

Polyconsommation

Si l'association avec les benzodiazépines est assez similaire pour le Subutex® et les génériques, les enquêtes OPPIDUM et OPEMA montrent davantage de polyconsommation (association, la même semaine, avec l'héroïne et/ou la cocaïne) chez les patients traités par Subutex® que par génériques. Par ailleurs, les patients traités par Subutex® ont une dépendance alcoolique plus prononcée que les patients traités par génériques.

Source	Consommation associée de benzodiazépines			Dépendance alcoolique		Consommation d'héroïne	Consommation de cocaïne
	OPPIDUM 2008	OPEMA 2008	Suivi national	OPPIDUM 2008	OPEMA 2008	OPPIDUM 2008	OPPIDUM 2008
Subutex®	24%	20%	14%	20%	18%	15%	12%
BHD Arrow®	28%	24%	31%	13%	12%	6%	4%
BHD Mylan®	15%		10%	14%		12%	9%

Mode d'obtention

Selon les données OPPIDUM, 11% des patients sous Buprénorphine Arrow® l'obtiennent de façon illégale, contre 8 % pour Subutex® et 8% pour la Buprénorphine Mylan®. En revanche, le Subutex® est obtenu illégalement par 11% des patients suivis en médecine générale (OPEMA) contre 3% pour les génériques.

Selon les données de l'OFDT issues du dispositif TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues), le comprimé de Subutex® 8mg serait vendu 5 euros au marché noir, alors que le prix du comprimé de BHD générique serait inférieur, signant là encore un détournement préférentiel du princeps.

Ordonnances falsifiées

Selon les données OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible), en 2008, 24 ordonnances sur un total de 270 collectées, ont été falsifiées afin d'obtenir du Subutex®, alors qu'aucune ordonnance falsifiée n'a été rapportée pour les génériques de Subutex®.

Princeps et dosage à 8 mg

La comparaison des données de vente des différents dosages (0,4 mg, 2 mg et 8 mg) montre des disparités entre les différentes spécialités, avec des ventes plus importantes pour le Subutex® 8 mg.

Il est également noté de fortes disparités de délivrance des formes génériques de BHD 8 mg selon les régions pouvant aller de 8,1% dans des zones partiellement rurales (BHD Arrow®) à 77% dans les quartiers difficiles de Marseille ou de Paris (BHD Mylan®).

Enfin, une enquête menée par le CEIP de Marseille et concernant la polyprescription de BHD en régions Provence Alpes Côte d'Azur et Corse en 2007 montre que les détournements de BHD sont plus importants pour le Subutex® que pour les génériques (2%).

En conclusion, 519 notifications spontanées portant sur la buprénorphine haut dosage ont été recueillies de janvier 2007 à septembre 2009. On constate dans ce suivi que les génériques sont peu utilisés par voie injectable, et que la plupart des mésusages par injection sont liées à l'utilisation du Subutex®. Cependant, les données d'utilisation (issues d'OPPIDUM et OPEMA) montrent que l'injection intraveineuse de générique existe également. Malgré certaines similitudes, les populations traitées par le princeps ou par les génériques semblent présenter des différences de comportement (héroïnomanie associée, etc.) qui font suspecter une différence de gravité dans la pharmacodépendance et ses conséquences. Les décès (47 au cours du suivi) ne sont pas augmentés par rapport aux données recensées (moyenne de 20 par an) depuis 1996. La survenue de décès associés à la seule buprénorphine est néanmoins inquiétante et doit justifier le maintien d'un suivi de ces cas de décès.

Le suivi fait apparaître d'autre part, un taux relativement important de sevrages sous génériques en début d'étude, diminuant nettement avec le temps, mais aussi des interactions déconseillées et des sevrages néonataux et ce, essentiellement avec la forme princeps.

La plus forte consommation de la forme 8 mg (de Subutex® notamment) devrait être explorée lors des prochains suivis. Les données liées à la polyprescription (« doctor shopping »), aux ordonnances falsifiées et au marché noir sont des arguments complémentaires (aux autres données de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie) pour estimer qu'il y a une préférence des usagers (les plus sujets à transgression) pour le Subutex 8mg®.

Le rapporteur propose :

- une nouvelle communication vers les professionnels de santé et des patients afin d'informer sur les risques liés aux interactions encore méconnues des médecins, sur les effets indésirables et sur le bon usage du médicament ;
- que la préférence des usagers pour le princeps soit analysée ;
- un centrage du Plan d'action de l'Assurance Maladie sur les plus forts dosages et dans les régions où le détournement est important ainsi qu'une poursuite du plan contre le nomadisme médical ;
- le recours à l'avis d'un spécialiste en addictologie pour des posologies journalières supérieures à 16 mg ;
- une **prescription et une délivrance hebdomadaires, le premier mois de traitement**, pour réduire les complications initiales et pour favoriser une meilleure prise en charge du malade ;
- la poursuite du suivi national en raison du risque différé d'abus et de dépendance avec les génériques et de la mise sur le marché possible d'autres génériques.

Les laboratoires Arrow, Mylan et Schering-Plough ont présenté les principales actions mises en place dans leurs plans de minimisation des risques pour leurs spécialités respectives à base de BHD : Buprénorphine Arrow®, Buprénorphine Mylan® et Subutex®.

II. Présentation des premiers résultats d'une analyse menée par l'OFDT sur des données de remboursement de l'Assurance maladie relatives aux traitements de substitution aux opiacés pour les années 2006 et 2007 :

Environ 120 000 personnes étaient traitées par un Médicament de Substitution aux Opiacés (MSO) en 2007, qu'il s'agisse de la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) ou de la méthadone (MTD) avec une

nette prédominance de la BHD représentant 80% de l'ensemble. L'étude conduite par l'OFDT a pour objectifs de décrire les modalités de consommation des MSO (niveaux de consommation, associations médicamenteuses) mais aussi de préciser les éventuels mésusages observés pour la BHD à partir de deux échantillons représentatifs de bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie tirés au sort pour les années 2006 et 2007⁷. Elle fait suite à la publication d'un rapport en 2002 sur l'accessibilité de la BHD et de la MTD entre 1999 et 2000 sur cinq sites géographiques français, complété en 2004 par un second état des lieux sur un territoire élargi (13 sites régionaux).

1. Méthodologie de l'étude

Pour ces deux années, une première requête sur les bases de données de l'Assurance maladie a permis de tirer au sort des sujets parmi ceux ayant reçu au moins un remboursement de BHD (Subutex® et/ou ses génériques⁸) et/ou de méthadone entre le premier et le dernier jour des mois de janvier 2007 et janvier 2008. Une requête complémentaire a ensuite permis de recueillir de manière rétrospective les données de remboursement de MSO (BHD et/ou méthadone) de ces sujets sur chacune des deux années précédentes (du 1^{er} janvier au 31 décembre inclus) afin de les analyser. Ceux n'ayant bénéficié que d'une seule prescription de MSO ou ayant reçu les deux médicaments au cours de l'année ont été étudiés à part.

Plusieurs variables se rapportant aux MSO ont été créées pour effectuer l'analyse, qu'il s'agisse du délai de délivrance (intervalle de temps entre les dates de prescription et de délivrance d'un MSO) ou de variables propres à chaque sujet (dose délivrée, durée de traitement et dose quotidienne moyenne).

Au total, après suppression des enregistrements incomplets ou non-conformes, l'analyse a porté sur 4 736 sujets en 2006 et 4 607 en 2007.

2. Résultats de l'étude

Caractéristiques générales des patients

- Une **grande majorité des patients reçoivent de la BHD** (82 % en 2006 et 80,5 % en 2007) alors que la méthadone concerne un sujet sur cinq environ.

Parmi les sujets recevant de la BHD en 2006, la spécialité princeps (Subutex®) est la plus souvent prescrite, seule (72 %) ou en association avec le générique Arrow® (28 %) ; le générique seul n'étant prescrit qu'à 12 sujets (0,3 %). La pénétration des génériques progresse de manière conséquente en 2007 puisque la part des sujets recevant du Subutex® seul diminue (47,3 %) et que l'association Subutex® et génériques (Arrow® et/ou Mylan®) va atteindre près de la moitié de l'ensemble (48,8 %). La part des sujets ne recevant que des génériques est d'autre part multipliée par 10 en un an (3,9 %).

- Une **forte prédominance masculine** est notée dans cette population puisque 78% des sujets sont des hommes sur ces deux années avec un **âge moyen d'environ 35 ans** quelque soit le MSO prescrit. La moyenne d'âge est toutefois plus faible chez les sujets bénéficiant des génériques de la BHD (25,5 ans en 2006 pour la forme Arrow® et 30,1 ans l'année suivante pour la forme Merck®), laissant supposer que les nouveaux génériques sont peut-être plus facilement prescrits chez des patients jeunes et en début de traitement.

- **Un quart des sujets bénéficie de la CMU (Couverture Maladie Universelle)** avec une **surreprésentation féminine** (une femme sur trois en bénéficie versus un homme sur quatre). Les sujets recevant de la BHD en sont plus souvent bénéficiaires que ceux sous méthadone (23% versus 17% en 2006).

- Les **Doses Quotidiennes Moyennes (DQM) de BHD sont de 9,5 mg/j en 2006 et de 8,9 mg/j en 2007**⁹. De fortes disparités régionales sont retrouvées avec des DQM particulièrement élevées en 2006 dans trois régions : Ile de France (19,6 mg/j), PACA (10,1 mg/j) et Alsace (10,3 mg/j). La dispersion est moindre en 2007 du fait d'une baisse prononcée de la DQM en Ile de France (13,6 mg/j). Au total sur ces deux années, près des 9/10èmes des individus reçoivent une dose quotidienne moyenne inférieure ou égale à 16 mg/j, 10 % une dose comprise entre 16 et 32 mg/j et environ 2 %

⁷ Il s'agit de deux échantillons indépendants de patients ; il n'a donc pas été possible de suivre d'éventuels parcours de patients d'une année sur l'autre

⁸ Générique Arrow® mis sur le marché en 2006 et générique Merck® mis sur le marché en 2007 (et devenu Mylan® fin 2008)

⁹ Les posologies d'entretien recommandées sont pour la BHD de 8 mg/j (jusqu'à 16 mg/j maximum) et pour la méthadone de 60 à 100 mg/j.

(légèrement moins en 2007), une dose supérieure à 32 mg/j. La DQM maximale retrouvée parmi l'ensemble des patients s'élève à 373,3 mg/j en 2006 et 224 mg/j en 2007 en Ile-de-France par polyprescription.

- Les **DQM de méthadone** sont, quant à elles, de **48,8 mg/j en 2006 et de 49,5 mg/j** l'année suivante. Au total, seul un quart des patients a une DQM entre 60 et 100 mg/j, près des deux tiers ayant toutefois une dose comprise entre 20 et 70 mg/j alors que pour 6 % elle est supérieure à 100 mg/j sur les deux années (avec des dosages maximaux respectifs de 200 et 240 mg/j).

Enfin, les patients se sont adressés au total à **5 887 médecins prescripteurs en 2006 et à 5 639 en 2007**. Ces praticiens sont dans la quasi totalité des cas des généralistes (97%) alors que les quelques spécialistes impliqués dans la prescription des MSO sont le plus souvent des psychiatres (47% en 2006 et 55% en 2007). Qu'ils aient reçu de la BHD ou de la méthadone, les patients ont vu en 2007 deux médecins en moyenne et seul un quart d'entre eux a vu au moins trois médecins au cours de l'année. Ce pourcentage de patients ayant vu au moins trois médecins a nettement diminué puisqu'en 2006 cette proportion était de 32 % parmi les bénéficiaires de la BHD et de 28,5% pour la méthadone. Le nombre maximal de médecins par patient recevant de la BHD est également en forte baisse (33 en 2007 *versus* 51 en 2006).

Ces patients se sont également adressés au total à **5 756 pharmacies en 2006 et à 5 504 en 2007**. Si 20% d'entre eux se sont rendus dans trois d'entre elles ou plus au cours de l'année, sont surtout concernés les patients recevant de la BHD puisque 22,6% d'entre eux sont dans ce cas *versus* 8,3% de ceux sous méthadone. Le nombre maximal de pharmacies consultées au cours de l'année est ainsi de 42 chez un sujet sous BHD, ce nombre est en diminution là encore par rapport à 2006 (n=67).

La régularité des traitements

Des « profils » de sujets ont été définis dans cette étude en fonction de la durée de leur traitement sur l'année et des intervalles entre deux délivrances de MSO. Ceci permet ainsi de définir s'ils sont inclus dans un traitement régulier ou non.

Le traitement « régulier »¹⁰ correspond à une prise en charge durable chez des patients ayant régulièrement consulté et présenté vraisemblablement l'ensemble des quantités de leur traitement au remboursement. **Les deux tiers de ces échantillons (respectivement 62,5% et 60,8%) entrent ainsi dans cette catégorie, alors que le tiers restant est à l'inverse en traitement « non régulier »**¹¹ correspondant en fait à un parcours de soins intermittent associé à une plus grande précarité voire à des mésusages.

Ces résultats sont en adéquation avec l'enquête de 2002 qui retrouvait que 65 % des sujets étaient inclus dans un processus thérapeutique.

Les traitements « mixtes »

Le cas particulier des sujets bénéficiant à la fois de remboursements de BHD et de MTD sur la même année (traitement « mixte ») a également été étudié dans ce travail. Ils représentent ainsi moins de 5% des deux échantillons, totalisant respectivement 153 patients et 176 l'année suivante parmi lesquels près de la moitié ont reçu à la fois plus de trois prescriptions de BHD et de méthadone sur l'année. Ces coexistences de prescriptions correspondent le plus souvent à un changement de la BHD vers la méthadone (66% en 2006 *versus* 73 % en 2007) ou, plus rarement, de la méthadone vers la BHD (10% sur les deux années). Les alternances d'un produit à l'autre ne concernent respectivement que 23% et 16% des individus.

¹⁰ Il regroupe en fait deux sous populations :

- *le traitement « continu »* correspondant à un traitement d'une durée ≥ 300 jours ou < 300 jours avec un délai respecté entre deux délivrances ≤ 35 jours pour la BHD et ≤ 15 jours pour la méthadone et une dernière date de délivrance comprise entre le 5 et le 31 décembre en cas de traitement < 300 jours

- *le traitement « quasi-continu »* correspondant à un traitement ≥ 300 jours ou < 300 jours avec un délai respecté entre deux délivrances ≤ 45 jours pour la BHD et ≤ 25 jours pour la méthadone et 3 occurrences maximum dans l'année où ce délai peut être compris entre 36 et 45 jours pour la BHD et entre 16 et 25 jours pour la méthadone. Une dernière date de délivrance comprise entre le 5 et le 31 décembre est d'autre part impérative en cas de traitement < 300 jours.

¹¹ Tous les autres patients recevant moins de 300 jours de traitement ou plus mais n'entrant pas dans les catégories précitées sont donc inclus en traitement « non continu ».

L'étude des « comportements » des patients recevant de la BHD

▪ *Via les indicateurs de détournement*

Certains indicateurs, déjà préétablis au travers d'un large panel d'études menées dans le champ des MSO et plus particulièrement pour la BHD, permettent d'appréhender le type d'usage par les patients (thérapeutique ou non). Ils correspondent en effet à des seuils à partir desquels il existe une forte présomption de détournement de ce produit, surtout si ces indicateurs coexistent. Les indicateurs retenus sont les suivants :

- Une DQM strictement supérieure à 32 mg/j de BHD et/ou
- Un nomadisme médical (5 prescripteurs ou plus) et/ou
- Un nomadisme officinal (5 pharmaciens ou plus).

Selon l'étude de 2002, 6% des sujets recevant de la BHD avaient bénéficié d'une dose quotidienne moyenne supérieure ou égale à 32 mg/j au cours du deuxième semestre et autant de sujets avaient reçu des prescriptions d'au moins cinq médecins sur cette période essentiellement sur certains sites (Paris, sa banlieue Nord et Marseille). Les résultats pour 2006 et 2007 font apparaître une **diminution importante des dosages supérieurs à 32 mg/j puisqu'ils ne concernent plus que 2%** de l'ensemble des sujets en 2006 (n=84) **puis 1,6% l'année suivante** (n=61).

Tableau 1 : indicateurs de détournement de la BHD :

	2006	2007
	Tous patients (n=3884)	Tous patients (n=3711)
DQM > 32 mg	2 %	1,6 %
≥ 5 médecins	9,7 %	6,3 %
≥ 5 pharmaciens	8 %	6,9 %

Une réduction du niveau de ces indicateurs apparaît clairement entre 2006 et 2007. Elle est sous-tendue par le renforcement du plan de contrôle par l'Assurance maladie, mais aussi par le démantèlement d'un réseau de trafiquants en Ile-de-France en 2007.

D'autre part, les sujets recevant plus de 32 mg/j de BHD sont très majoritairement de sexe masculin (84 % en 2006 et 88 % en 2007) avec un âge moyen significativement plus élevé que parmi les autres (36,1 ans en 2006 et 38,6 ans en 2007). Ces patients aux dosages problématiques sont repérés en 2006 dans 10 régions principalement **en Ile-de-France** (totalisant 70 % de l'ensemble des cas) mais aussi dans **les régions PACA et Alsace** (8 % dans les deux cas). Si davantage de régions sont concernées en 2007 par ces dosages problématiques (n=14) la même hiérarchie régionale se dessine avec 47% des cas recensés en Ile-de-France, 14,7% en région PACA et 9,8% en Alsace. Le produit délivré pour ces sujets recevant une DQM élevée est le plus souvent la molécule princeps (72% en 2006 mais seulement 49% en 2007) ; les alternances princeps/génériques passant de 28% en 2006 à près de 50% en 2007. La prescription de génériques seuls n'est retrouvée que chez un seul patient en 2007.

▪ *Via les associations médicamenteuses*

Les patients recevant de la BHD peuvent bénéficier d'autres prescriptions de substances médicamenteuses en particulier des médicaments psychotropes utilisés le plus souvent à des fins thérapeutiques mais aussi parfois de mésusage¹². Même s'il n'est pas possible de déterminer si ces prescriptions s'effectuent sur la même ordonnance que les MSO ou de préciser le cadre de leur utilisation, l'observation de certaines classes de médicaments est toutefois informative.

¹² Tout usage d'un médicament psychotrope chez un usager ou ex-usager de drogues n'est toutefois pas systématiquement synonyme de recherche de « défonce », la fréquence importante des co-morbidités psychiatriques chez ces usagers s'accompagnant souvent de symptômes anxieux motivant un usage, encadré ou non, de ces produits.

Ainsi, les niveaux de prescription de plusieurs médicaments psychotropes potentiellement mésusés comme certaines benzodiazépines (anxiolytiques ou hypnotiques), le Tercian® (neuroleptique), l'Artane® (antiparkinsonien de synthèse parfois consommé pour ses effets psychotropes), ou d'autres produits marqueurs d'un potentiel mésusage comme la Fucidine® (antibiotique local fréquemment utilisé en cas d'abcès cutané et donc marqueur potentiel d'une utilisation par voie intraveineuse) voire d'un trafic « professionnel » comme le Cytotec® (anti-sécrétoire gastrique détourné et exporté comme produit abortif) sont présentés dans le Tableau 2. L'étude de ces associations s'effectue parmi l'ensemble des sujets et ceux recevant une dose quotidienne moyenne de BHD supérieure à 32 mg/j.

Tableau 2 : Médicaments associés à la BHD en 2007 :

	Benzodiazépines	Tercian®	Artane®	Fucidine®	Cytotec®
Tous patients (n=3711)	40% Lexomil® hypnotiques	8%	0,3%	8%	0,4%
>32 mg/j BHD (n=61)	85% Rivotril® Rohypnol®	18%	3,3%	15%	15%

Deux profils de sujets recevant la BHD semblent ainsi s'individualiser à partir de ces observations :

- **le groupe « tous patients »** : recourant pour un peu moins de la moitié d'entre eux (40 %) à des benzodiazépines (Lexomil® et hypnotiques en particulier) et avec des prescriptions des produits suspects de mésusage (Artane® et Cytotec®) quasiment nulles, ces sujets ne se livrent probablement pas à un trafic.

- **les patients recevant plus de 32mg/j** : avec 85% d'entre eux recevant un profil différent de benzodiazépines (Rivotril® et Rohypnol® pour la majorité d'entre eux) et bénéficiant de niveaux importants de prescription de Cytotec® (15% d'entre eux), on peut penser qu'il s'agit d'un groupe de patients tournés vers une activité de trafic certain ou tout au moins portés vers le mésusage, chez des sujets de surcroît en grande difficulté (consommation, en plus des benzodiazépines, de Tercian® pour près de 20% d'entre eux mais aussi d'Artane®¹³ pour 3%).

Quant à la Fucidine®, marqueur probable d'injection, elle est retrouvée avec la même hiérarchie mais avec des écarts moindres entre ces trois groupes, laissant supposer que cette pratique concerne tous les sujets même ceux bénéficiant de méthadone, et prouvant par là même qu'il ne s'agit sans doute pas exclusivement du médicament de substitution qui est injecté.

3. Conclusions de ces premiers résultats de l'étude

Cette nouvelle coopération avec la CNAM (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie) permet de faire un état des lieux des niveaux de consommation de MSO au plan national en apportant en particulier la constatation suivante : une nette diminution de la part des sujets recevant plus de 32 mg/j de BHD est observée (moins de 2% dès 2006 versus 6% en 2002) avec une accentuation de cette diminution qui s'est opérée entre 2006 et 2007.

Ces observations sont directement liées à la mise en œuvre du plan d'action de l'Assurance maladie mené depuis 2004 auprès des assurés suspects de détournement voire de trafic de MSO et renforcé en 2006.

Avis de la Commission

Les membres de la Commission ont souligné l'insuffisance de la formation initiale et de la formation continue des professionnels de santé concernant la prise en charge des patients dépendants aux opiacés. L'instauration et le suivi des traitements de substitution nécessitent en effet des connaissances spécifiques. Ils ont notamment signalé l'importance de bien expliquer aux patients les modalités de l'administration par voie sublinguale à respecter pour que le médicament soit efficace et la nécessité d'être vigilants quant aux interactions avec les médicaments agissant sur les récepteurs μ .

¹³ L'usage détourné d'Artane® est essentiellement le fait d'une population extrêmement marginalisée et fréquemment affectée par des troubles psychiatriques, l'utilisant pour ses effets hallucinogènes et l'effet d'invulnérabilité qu'il procure (permettant d'affronter l'univers de la rue).

La Commission propose que l'Afssaps rédige des documents d'information à destination de des professionnels de santé :

- 1) Une mise au point sur les spécialités à base de buprénorphine haut dosage, élaborée par un groupe d'experts, à destination des pharmaciens et des médecins. Cette mise au point pourra notamment concerner : les conditions d'initiation de traitement, les bonnes pratiques d'usage et de suivi de traitement ainsi que les différents risques liés à l'injection par voie intra veineuse ou aux interactions médicamenteuses (naltrexone, opiacés...);**
- 2) Une fiche d'aide à la délivrance, élaborée en collaboration avec l'Ordre national des pharmaciens, à destination des pharmaciens d'officine.**

Par ailleurs, les questionnaires des études d'utilisation mises en place dans le cadre des plans de gestion des risques devraient comprendre des items permettant d'analyser plus précisément les préférences de consommation de ces patients à l'égard des différentes spécialités disponibles sur le marché.

La Commission propose en outre la limitation de la durée de prescription et de dispensation à un maximum de 7 jours pendant le premier mois de traitement, ce qui permettra au prescripteur d'assurer un suivi étroit du patient lors de l'initiation du traitement.

La Commission est en accord avec la proposition de la Commission Addiction du Ministère de la Santé de recommander au médecin prescripteur de solliciter l'avis d'un spécialiste en addictologie lorsque les posologies journalières de BHD prescrites sont supérieures à 16 mg. La plupart des médecins de ville amenés à suivre ces patients n'ont en effet pas bénéficié de formation initiale ou continue dans ce champ.

Concernant le plan d'action de l'Assurance Maladie, il apparait à la Commission particulièrement intéressant de poursuivre les actions contre le nomadisme médical et d'approfondir également l'étude sur la forme « 8 mg » et sur les régions plus fortement concernées par le mésusage de BHD.

5. ÉVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE DU DATURA

Depuis plusieurs années, le datura fait l'objet d'une surveillance par les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP).

En novembre 2008, le CEIP de Lyon a réalisé une mise à jour des données concernant le potentiel d'abus et de dépendance du datura qui a relevé la présence de doublons entre les cas des réseaux des CEIP et des Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV). Le Comité technique des CEIP a alors demandé d'associer les CAPTV à cette évaluation afin de compléter l'enquête par les données actuellement disponibles sur les cas d'intoxications liées à la consommation de *Datura stramonium* et de *Brugmansia* recueillis par le réseau des CAPTV depuis 2002.

Le CEIP de Lyon a présenté le rapport d'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance du datura réalisé conjointement par le réseau des CEIP et le réseau de toxicovigilance.

Présentation du rapporteur

1. Identification de la substance

Datura stramonium L. (Datura stramoine) ou Datura officinal :

Le genre *Datura* fait partie de la famille des Solanacées. Outre *Datura stramonium* L., il comprend de nombreuses espèces d'introduction récente à visée ornementale (*D. innoxia*, *D. ferox*...).

Datura stramonium est une plante peu exigeante quant à l'habitat et présente sur l'ensemble du territoire (décombres, terrains vagues, champs...).

C'est une plante herbacée, annuelle dont la période de floraison s'étale de juillet à septembre. Son fruit est une capsule épineuse remplie de très nombreuses graines.

Genre *Brugmansia* :

Ce sont des arbustes vivaces pouvant atteindre plusieurs mètres de haut qui sont, eux aussi, utilisés à visée ornementale.

Leur fruit est une baie, ne s'ouvrant pas à maturation.

2. Chimie

Toutes les parties de la plante renferment des alcaloïdes : hyoscyamine, atropine et scopolamine. Leurs quantités et leurs proportions varient selon l'espèce considérée, la partie de la plante ainsi que les conditions environnementales. Les plantes du genre *Datura* présentent une teneur totale en alcaloïdes de 0,2% à 0,6% ; le tiers est de la scopolamine ; les 2 tiers restants, de l'hyoscyamine et l'atropine. Les jeunes plantes seraient toutefois plus riches en scopolamine que les plantes adultes. Les alcaloïdes des plantes du genre *Brugmansia* peuvent contenir jusqu'à 80% de scopolamine (feuilles et tiges de *Brugmansia aurea*).

3. Pharmacologie générale et pharmacocinétique

L'hyoscyamine, l'atropine et la scopolamine sont des antagonistes des récepteurs muscariniques périphériques et centraux, à l'origine d'une action parasympatholytique ou anticholinergique. Rapidement absorbés par le tractus digestif, ces alcaloïdes sont métabolisés au niveau hépatique. Leur demi-vie est de 2 à 5h pour l'atropine et de 3 à 8h pour la scopolamine. Les premiers symptômes apparaissent rapidement après l'ingestion : 10 à 20 minutes dans le cas d'une infusion.

4. Toxicologie

▪ Le *Datura stramonium* est responsable du syndrome anticholinergique ou atropinique, qui se manifeste d'abord par des troubles périphériques (mydriase bilatérale et troubles de l'accommodation ; tachycardie, vasodilatation etc..) puis des troubles centraux (agitation, confusion, hallucinations...). Il peut entraîner une intoxication modérée persistant 8 à 12 heures ou une intoxication sévère durant 2 à 3 jours (la mydriase étant particulièrement lente à disparaître). Actuellement, un traitement symptomatique est le plus souvent proposé dans un but sédatif (benzodiazépines voire neuroleptiques) et correcteur (hydratation). La physostigmine (Anticholium®) est proposée dans les syndromes modérés ou graves.

▪ Les doses toxiques sont assez difficiles à déterminer, la littérature rapportant des doses variables.

5. Potentiel de dépendance

Peu de phénomènes de dépendance ou de tolérance aux alcaloïdes des Solanacées sont décrits à ce jour chez l'Homme. L'expérience, le plus souvent désagréable, n'est généralement pas renouvelée. Néanmoins, lors d'une utilisation chronique, il est noté la possibilité de complications psychiatriques (bouffées délirantes ou décompensation d'un état sous-jacent).

6. Données épidémiologiques concernant l'usage et l'abus de datura

Le datura est utilisé depuis des siècles à différentes fins, qu'il s'agisse de rituels religieux ou chamaniques (du fait des propriétés hallucinogènes), d'utilisation criminelle (soumission chimique), ou d'un usage médical (pour ses propriétés sédatives et antispasmodiques). Cette plante est aussi consommée de manière festive par des jeunes même si elle est assez mal perçue par les usagers car « difficile à gérer ». Le datura semblerait enfin être devenu une alternative à l'Ayahuasca et à l'iboga depuis leur récent classement comme stupéfiants.

6.1 Données des CEIP et CAPTV

La période de recueil s'étend de 2002 à 2008.

- Synthèse des données des CEIP et des CAPTV (hors Lille)

Données des CEIP	Données des CAPTV (hors Lille)
<ul style="list-style-type: none">- NotS (Notifications Spontanées)- 106 notifications- 82 hommes/15 femmes (sex ratio 5,4)- Age moyen : 21,4 ans [13-61]- 79 Doublons avec des cas des CAPTV	<p>Données de la base SICAP (Système d'Information des CAPTV)</p> <p>Toutes circonstances confondues</p> <ul style="list-style-type: none">- 537 patients exposés- 300 hommes/155 femmes (sex ratio 2,45) <p>Contexte de toxicomanie/addiction</p> <ul style="list-style-type: none">- 271 patients exposés- 228 hommes/45 femmes (sex ratio 5,3)

- Répartition par année et répartition mensuelle

Il est observé un maximum de cas d'exposition en 2003-2004, suivi d'une décroissance régulière, aussi bien pour les données du réseau des CEIP que pour celles des CAPTV.

La répartition mensuelle objective un nombre élevé d'expositions entre août et octobre, ce qui correspond à la période de maturité de la plante et d'accessibilité aux fruits.

- Répartition par classe d'âge

La répartition par classe d'âge n'est disponible que pour les données des CAPTV.

Les expositions, que ce soit dans le contexte « toutes circonstances confondues » ou uniquement « circonstances volontaires », surviennent le plus souvent chez des adolescents ou des adultes jeunes de sexe masculin. La surreprésentation de la tranche d'âge 16-20 ans est encore plus flagrante si l'on considère uniquement le contexte de toxicomanie. Les expositions à visée récréative surviennent donc le plus souvent chez de jeunes adultes ou adolescents de sexe masculin.

- Voies d'exposition et modes de consommation

La voie orale est la voie la plus souvent mentionnée, que ce soit par ingestion d'une tisane ou décoction à base de datura ou par ingestion de la plante telle quelle. L'utilisation des graines est le plus souvent citée (75%). Lors de consommation à visée récréative, le datura est *a priori* consommé seul dans la majorité des cas. Toutefois, lorsqu'une association à un autre produit a été retrouvée, il s'agit de substances psychoactives avec en premier lieu l'alcool puis le cannabis (ou les deux associés).

- Symptomatologie

Les troubles neuropsychiatriques (en particulier mydriase et hallucinations) sont largement majoritaires en cas de consommation dans un contexte de toxicomanie.

- Prise en charge et traitements

Données des CEIP :

Parmi les 106 patients exposés, 78 ont été vus en consultation aux Urgences ou ont été hospitalisés, et 3 ont consulté un médecin généraliste.

L'évolution a été favorable dans 36 cas, elle n'est pas renseignée dans les autres observations.

Données des CAPTV :

Les expositions au datura enregistrées dans SICAP semblent le plus souvent bénignes et d'évolution favorable. Un certain nombre d'informations non renseignées, en particulier la gravité (n = 257) et l'évolution (n = 302) rend difficile une conclusion sur l'ensemble des patients intoxiqués.

Les traitements mis en œuvre sont symptomatiques avec utilisation de sédatifs dans 30 cas. L'utilisation de la physostigmine a été rapportée dans 17 cas.

- Evolution

Données des CEIP :

Un décès est rapporté parmi les 106 notifications. Il est survenu en 2006 chez un homme âgé de 29 ans. Ce patient, sans antécédents médicaux mais aux antécédents de consommation régulière de cannabis et d'alcool, et ponctuelle de cocaïne (1 an avant le décès), n'était pas connu comme consommateur de datura. Il a présenté un malaise à son domicile puis a été retrouvé inanimé dans des vomissures. L'autopsie a mis en évidence un syndrome de Mendelson, et n'a pas relevé d'élément traumatique ni d'anomalie du myocarde. Une athéromathose modérée et non compliquée était révélée au niveau des coronaires et de l'aorte.

Les analyses toxicologiques ont mis en évidence une alcoolémie à 0,22 g/L et des cannabinoïdes en quantité compatible avec une consommation dans les 3 heures précédant le décès ainsi que la présence d'atropine et de scopolamine dans le sang cardiaque, à des concentrations très largement supratherapeutiques : atropine à 96 ng/mL et scopolamine à 21 ng/mL.

Données des CAPTV :

Par les 571 cas d'exposition au datura, un décès a été recensé en 2002 chez une femme âgée de 30 ans. L'exposition au datura n'a cependant pas pu être confirmée et la relation entre le décès et une éventuelle prise de datura n'est pas connue.

6.2 Données OPPIDUM (Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Usage Médicamenteux)

Les données OPPIDUM, de 2002 à 2007, rapportent 16 cas de consommation le plus souvent par des hommes (n=14). L'âge moyen est de 25,9 ans [15-44 ans]. La consommation est le plus souvent occasionnelle (n=11), par voie orale (n=13), le produit étant issu d'un don (n=10). Les effets recherchés étaient jugés positifs pour la majorité des consommateurs (n=14) ; 13 sujets n'ont pas décrit de souffrance à l'arrêt même si 4 déclarent avoir augmenté la dose consommée dans les 6 mois précédant l'enquête.

6.3 Données OFDT (Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies)

L'OFDT mentionne le datura dans plusieurs de ses rapports TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues) entre 2002 et 2007.

Entre 2002 et 2007, seul le site de Metz ne rapporte aucune consommation de datura. Les autres observations rapportent une consommation en milieu urbain essentiellement (une observation en milieu festif) avec un pic au cours des années 2003 et 2004. Des « sessions d'initiation » de datura ont aussi été rapportées dans la région lilloise en 2003.

6.4 Données fournies par l'OCRTIS (Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants)

Durant la période 1990 à 2008, la consultation de la base statistique de l'OCRTIS fait apparaître un nombre très réduit d'interpellations (n=7) et de saisies (n=3) concernant le datura en France.

7. Nature et ampleur des problèmes de Santé Publique

Entre 2002 et 2008, le nombre annuel d'expositions au datura rapportées aux CAPTV varie de 59 en 2002 à 113 en 2004 pour revenir à 45 en 2008. Ces expositions sont en général bénignes, comme le suggèrent les données issues du suivi des CEIP et des CAPTV, qui ne sont pas exhaustives. Il faut noter que les intoxications les plus sérieuses sont survenues surtout en cas d'exposition volontaire.

Durant la période d'étude 2002-2008, 2 décès ont été recensés (1 par les CAPTV et 1 par les CEIP).

Quelques publications font état de complications somatiques sérieuses et/ou de décès survenus au décours d'une consommation volontaire de datura. Les décès avec le datura apparaissent rares et sont, le plus souvent, le fait d'actes inconsidérés en lien avec les troubles du comportement engendrés par la consommation de cette plante (noyades, défenestrations, insolation etc...).

8. Mesures de contrôle national

Le *Datura* (stramoine) et ses préparations sont classés sur la liste I des substances vénéneuses.

L'article L.5132-8 du Code de la Santé Publique précise que « la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition et l'emploi de plantes, de substances ou de préparations classées comme vénéneuses sont soumises à des conditions définies par décrets en Conseil d'Etat ». L'article L.5432-1 du Code de la Santé Publique punit de 3 ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende le fait de ne pas respecter les dispositions réglementaires de l'article L.5132-8, peines qui peuvent être portées à 5 ans d'emprisonnement et à 75 000 euros d'amende lorsque les faits ont été commis en bande organisée.

En France, les seules mesures qui ont pu être prises concernant le datura sont l'arrachage de plants ornementaux dans certaines municipalités (Dinard et St Malo en 2003, Lyon en 2005, Coutances en 2009) ou la non plantation à visée ornementale dans les massifs publics et à proximité d'écoles ou de crèches (Caen ; Alençon ; Lisieux).

9. Utilisation thérapeutique et industrielle & production

Certaines variétés de datura sont utilisées pour la production d'alcaloïdes tropaniques (atropine & scopolamine) : *Datura innoxia* ; *Brugmansia sanguinea*.

10. Consommation et commerce international / fabrication et commerce illicite et informations connexes

Aucune donnée n'est disponible

11. Mesures actuelles de contrôle international et leur impact

Le datura ne figure ni sur la Liste des stupéfiants placés sous contrôle international, ni sur celle des substances psychotropes placées sous contrôle international.

Certains pays ou certains Etats ont toutefois légiféré, notamment certains Etats des Etats-Unis d'Amérique (Kansas, Louisiane, Nevada, Rhode Island et Connecticut) ou le Royaume-Uni.

Conclusion

Le genre *Datura* regroupe des plantes ubiquitaires. Les différentes données montrent une recrudescence des cas d'abus ces dernières années avec un pic en 2003 et 2004 suivie d'une décroissance régulière depuis cette période.

En France, plusieurs mesures locales efficaces ont été prises telles que l'arrachage de plants ornementaux dans certaines municipalités et l'application de mesures de prévention comme la non plantation à visée ornementale dans des jardins publics ou à proximité d'écoles ou de crèches.

Compte tenu de ces différentes données, le rapporteur propose de sensibiliser les partenaires institutionnels concernés (Ministère de l'agriculture, Préfectures, etc) sur les dangers liés à la consommation du datura à des fins récréatives afin que ces derniers puissent engager au niveau local, des mesures préventives telles que la non plantation du datura dans les jardins publics ou dans des zones sensibles [sites accessibles aux jeunes enfants et adolescents (crèches, écoles, collèges et lycées)].

Commentaires de la Commission

Les membres de la Commission adhèrent aux propositions du rapporteur. Compte tenu du caractère ubiquitaire du datura, il semble difficile d'inscrire cette plante sur la liste des stupéfiants en France. Néanmoins, la mesure de prévention consistant à ne pas planter le datura dans les espaces publics, ni à proximité des structures accueillant des enfants et des adolescents semble efficace et de surcroît simple à mettre en œuvre.

Avis de la Commission

La CNSP propose que les administrations concernées (Ministère de l'agriculture, Ministère de l'éducation, Préfectures, Conseils généraux et régionaux, Mairies, etc) soient sensibilisées sur les dangers liés à la consommation du datura à des fins récréatives afin que ces derniers puissent engager au niveau local, des mesures préventives telles que la non plantation du datura dans les espaces publics ou dans des zones sensibles tels que les sites accessibles aux jeunes enfants et aux adolescents (crèches, écoles, collèges, lycées et Facultés).