

Service de l'évaluation et de la surveillance du risque  
Département stupéfiants et psychotropes

## COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 98<sup>ème</sup> réunion du 21 juin 2012*

<b>1. LISTE DES PARTICIPANTS .....</b>	<b>2</b>
<b>2. INTERVENTION DE M. DOMINIQUE MARANINCHI, DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'ANSM.....</b>	<b>3</b>
<b>3. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS .....</b>	<b>3</b>
<b>4. QUORUM .....</b>	<b>3</b>
<b>5. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 19 AVRIL 2012 .....</b>	<b>3</b>
<b>6. ACTUALISATION DE L'ENQUÊTE OFFICIELLE D'ADDICTOVIGILANCE DE L'ACUPAN® (NEFOPAM) .....</b>	<b>4</b>
<b>7. POINT SUR LES ANTITUSSIFS OPIACÉS (À L'EXCEPTION DU DEXTROMÉTHORPHANE) .....</b>	<b>10</b>
<b>8. RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE SUR LA RÉTROCESSION DU MIDAZOLAM, DU FENTANYL ET DE LA KÉTAMINE PAR LES PHARMACIES À USAGE INTÉRIEUR DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ.....</b>	<b>17</b>
<b>9. BILAN DU MANDAT DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES.....</b>	<b>22</b>

## 1. 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. JULIEN, représentant le Directeur des Sports,

M. GENY, 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,

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

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

Mme BRISACIER, la Directrice de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies,

M. DE HARO, représentant le réseau de Toxicovigilance,

- 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), Mme LAPEYRE-MESTRE (membre titulaire),
- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge des addictions : DELILE (membre suppléant ayant voix délibérative), M. KARILA (membre titulaire), M. MAGNIN (membre titulaire), M. POLOMENI (membre titulaire), M. QUESTEL (membre suppléant ayant voix délibérative),
- 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),
- En qualité de pharmacien d'officine : M. ROBINET (membre titulaire), Mme DUBOIS (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative),
- En qualité de représentant de l'Académie de Pharmacie : M. LAMARCHE (membre titulaire),

### PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 6 :

M. MALLARET (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Grenoble)

M. COLLIN (ANSM)

Dans le cadre du point 7 :

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

Mme LAPEYRE-MESTRE (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Toulouse)

Dans le cadre du point 8 :

Mme DAVELUY (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Bordeaux)

### **SECRETARIAT DE LA COMMISSION**

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

### ÉTAIENT EXCUSÉS

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

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,

Mme AVRIL, M. BINDER, M. KAMMERER, Mme LASSALE, M. LAVAL, M. MONTASTRUC, M. PROU, M. QUENEAU, Mme SIBENALER, Mme THEVENOT, M. THIRION

### ÉTAIENT ABSENTS

Mme SALOMON, représentant la Directrice générale de l'Offre de Soins,

Mme STOROGENKO, représentant le Directeur général de l'Action Sociale,

M. VALETTE-VALLA, représentant la Direction des Affaires criminelles et des grâces

## **2. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS**

Les situations de conflit d'intérêt ont été évaluées préalablement à la séance.

Un membre présent le jour de la réunion de la Commission, M. Robinet, présente un conflit d'intérêt majeur en raison de son activité de conseil auprès du laboratoire Bouchara-Recordati concernant la méthadone. En conséquence, M. Robinet a quitté la séance pour le point 7.

## **3. QUORUM**

Après vérification du quorum, le Président ouvre la séance.

## **4. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 19 AVRIL 2012**

Le compte-rendu de la réunion de la Commission du 19 avril 2012 est adopté à l'unanimité des membres présents sous réserve de la modification suivante :

- page 15, second paragraphe : remplacer « la limitation de la délivrance sans ordonnance à une seule boîte » par « le rappel de la limitation de la délivrance sans ordonnance à une seule boîte »

## 5. ACTUALISATION DE L'ENQUÊTE OFFICIELLE D'ADDICTOVIGILANCE DE L'ACUPAN® (NEFOPAM)

Une première enquête d'addictovigilance sur l'Acupan® (nefopam) en 2004 avait conduit à une modification du résumé des caractéristiques du produit pour mentionner notamment le risque d'abus et de pharmacodépendance. A la suite de signalements de mésusage de la forme injectable par voie orale, les données de l'enquête d'addictovigilance ont fait l'objet d'une actualisation dont les résultats sont présentés par le Dr. Mallaret du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Grenoble. En parallèle, une enquête de pharmacovigilance a été ouverte. Par ailleurs, l'Ansm présente l'analyse de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie.

Le nefopam est utilisé pour le traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs postopératoires, à la posologie maximale de 6 ampoules par jour (en IM et en IV). Il est un antalgique de palier 1, mais de puissance analgésique correspondant à des produits de palier II<sup>1</sup>. Vingt milligrammes de nefopam équivalent à 6-12 milligrammes de morphine<sup>2</sup>.

*Le Dr Mallaret étant rapporteur sur ce dossier, la séance est présidée par le Dr. Delile.*

### I. Résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance

#### **Rappel de pharmacologie et de pharmacocinétique**

Ses propriétés pharmacologiques sont longtemps restées méconnues et ne sont pas complètement élucidées :

- inhibition de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine<sup>3</sup>. C'est la principale hypothèse évoquée depuis plusieurs années.
- antagonisme NMDA<sup>4</sup>. Hypothèse récente.

D'autres antagonistes NMDA partagent aussi cette capacité d'inhiber la recapture de la dopamine (mémantine, kétamine, phencyclidine).

L'inhibition de la recapture de la dopamine fait entrevoir un potentiel d'abus et de dépendance.

Le nefopam est essentiellement métabolisé par déméthylation pour donner trois métabolites principaux : le déméthyl-nefopam, le N-oxyde-nefopam et le N-glucuronide-nefopam. Leur élimination est principalement urinaire. Administré par voie orale (sous sa forme injectable), sa biodisponibilité est faible (36 %) du fait d'un probable effet de premier passage hépatique. Lorsque le nefopam est administré par voie injectable, la plupart des métabolites détectés sont inactifs. En revanche, par voie orale, le déméthyl-nefopam contribue probablement à l'effet analgésique du nefopam.

#### **Potentiel de dépendance**

Peu de données sont disponibles

Chez l'Animal, les études montrent qu'il n'y a pas de discrimination entre les effets du nefopam et ceux sérum physiologique, mais qu'il y a une réponse intermédiaire avec celle de la morphine ; réponse antagonisée par la naloxone<sup>5</sup>. Il n'y a pas d'étude de préférence de place conditionnée ou d'auto-administration disponible ni d'étude sur les effets dopaminergiques dans le système méso-cortico-limbique et en particulier dans le *nucleus accumbens*.

Chez l'Homme, ont été rapportés lors d'études expérimentales des effets dysphoriques<sup>6</sup> et des effets amphétamine-like, sédatifs, mais de plus faible intensité<sup>7</sup>.

Des données de la littérature rapportent des hallucinations chez des patients<sup>8</sup>. Des cas de pharmacodépendance sont également rapportés dans la littérature.

#### **Résultats de l'enquête d'addictovigilance**

Les objectifs étaient de quantifier l'intensité du signal de pharmacodépendance, d'identifier les populations à risque et d'identifier des facteurs de risque de survenue de pharmacodépendance.

<sup>1</sup> Dacero, Presse Médicale, 2004

<sup>2</sup> Sunshine, Clin Pharmacol Ther 1975 ; Mok, Clin Pharmacol Ther 1979

<sup>3</sup> Fuller, Neuropharmacology, 1993 ; Rosland, J Pharm Pharmacol, 1990 ; Tresnak-Rustad, Biochem Pharmacol, 1981

<sup>4</sup> Fernandez-Sanchez et coll., 2002 ; Buritova et Besson, 2002

<sup>5</sup> Frey et Winter, 1979

<sup>6</sup> Cole, Clin Pharmacol Ther, 1978

<sup>7</sup> Jasinski, Psychopharmacol, 1987

<sup>8</sup> Pillans, NZ Med J, 1995

Les sources des données qui ont été utilisées sont les cas français publiés, les documents adressés par le laboratoire, les cas obtenus après interrogation de la base nationale de pharmacovigilance et les cas obtenus auprès du réseau des CEIP.

Au total, 106 cas d'abus et de dépendance ont été colligés entre 1987 et 2011.

- **Caractéristiques de la population**

Le sex-ratio F/H dans ces 106 cas est de 1,5. L'âge moyen est de 43 ans, l'âge médian de 45 ans.

Dans 11% de cas, le néfopam fait l'objet d'un abus par un professionnel de santé.

Des antécédents de troubles addictifs sont retrouvés dans 40% des cas notamment aux opiacés (27%), aux benzodiazépines (13%) et à l'alcool (7%).

Des antécédents psychiatriques sont mentionnés dans 13% des cas. Il s'agit principalement de dépression 7%, psychose 5% et anxiété 1%.

- **Caractéristiques du traitement**

Le traitement a été instauré initialement pour le traitement de la douleur, principalement pour des migraines, céphalées, algies vasculaires de la face (19%) et des douleurs rhumatologiques (12%).

La douleur est chronique dans 39% ce qui peut expliquer les prises prolongées. Cependant, dans 5 % des cas, une consommation abusive ou une dépendance s'est développée chez des patients traités pour une douleur aiguë.

La posologie journalière est connue dans 65% des cas. Elle est de 16 ampoules par jour en moyenne avec une médiane de 10 ampoules/j et des extrêmes de 1 à 100 ampoules /j.

Les très fortes doses (> 10 ampoules/j) sont évocatrices d'une tolérance pharmacodynamique.

La voie d'administration est connue dans 53% (56/106) des cas. Il s'agit de la voie intraveineuse (IV) dans 21% des cas, de la voie intramusculaire (IM) dans 16 % des cas, des voies IV et IM dans 6 % des cas et de la voie orale dans 10 % des cas.

- **Caractéristiques des effets**

Les cas d'abus et de dépendance ne sont pas toujours codés comme tels, et lorsqu'ils le sont, le codage est très disparate, et il est difficile de trancher entre abus et dépendance du fait du manque d'informations sur la plupart des cas. Cependant, les cas peuvent être classés comme suit :

Usage simple	2
1 <sup>er</sup> psychotrope consommé	1
Essai à visée toxicomaniaque	1
Euphorie	1
Toxicomanie	4
Abus	66
Accoutumance	1
Pharmacodépendance	17
Sevrage	1

Les effets recherchés ne sont pas explicités dans la majorité des cas. Une recherche d'euphorie a pu être objectivée dans 2 cas, de détente psychique dans 1 cas, d'un effet défatiguant-psychostimulant dans 1 cas, d'un effet antidépresseur dans 1 cas. Une recherche d'effet correcteur (ou substitutif) positif est évoqué dans 5 cas issus d'Oppidum (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse).

Un syndrome de sevrage a été évoqué pour 4% des patients.

Le produit est obtenu par nomadisme (21 %), falsification d'ordonnance (18 %), nomadisme et falsification (4 %) ou vol (1 cas).

Parmi les cas recueillis, 19% des cas étaient graves selon les critères de gravité de l'OMS.

Le calcul du score de gravité de dépendance n'a été possible dans 34 cas en raison du manque d'information disponible.

Le délai d'installation de la dépendance est connu dans 10% des cas : la médiane est de 3 mois environ. Dans 2 cas, une dépendance est apparue très rapidement (15 jours et 3 semaines).

La médiane des doses journalières consommées diffère suivant la voie d'administration. Elle est de 6 ampoules par jour pour la voie orale, 8,5 ampoules par jour pour la voie IM et 20 ampoules par jour pour la voie IV.

La médiane de la durée de l'abus/dépendance diffère suivant la voie d'administration. Elle est de 365 jours pour la voie orale et la voie IM et 547 jours pour la voie IV.

Les effets non recherchés rapportés sont : un syndrome atropinique (4%), un syndrome sérotoninergique (1%), une irritabilité / nervosité / agressivité (4 %), des céphalées (6%) et une réaction au site d'injection (6%).

#### ▪ Décès

Trois cas de décès ont été rapportés chez des patients chez qui un abus est suspecté. Mais ces cas sont trop peu documentés pour pouvoir se positionner sur un décès par overdose ou un suicide.

### Discussion

Par son mode d'action dopaminergique, le néfopam s'apparente aux antidépresseurs dopaminergiques : amineptine, tianeptine pour lesquels le signal de déviation d'usage est parfaitement identifié. Le profil de pharmacodépendance du néfopam s'apparente à celui d'un psychostimulant :

- Le syndrome de sevrage lorsqu'il est observé donne essentiellement un tableau anxiodépressif, et aucun véritable signe neurovégétatif.
- Les signes d'imprégnation au long cours sont essentiellement une irritabilité, des décompensations psychotiques.

Bien qu'un grand nombre de cas d'hallucinations par mécanisme dopaminergique ou atropinique soit rapporté au système de pharmacovigilance dans le cadre de son utilisation habituelle, le néfopam ne semble pas recherché pour ses effets hallucinogènes.

Parmi les patients qui abusent du néfopam, 30% ont une co-dépendance aux opioïdes. Deux types d'explications sont envisageables :

- le néfopam est administré principalement chez les migraineux qui sont fortement sujets aux abus/dépendance aux opioïdes ;
- les sujets expérimenteraient un effet « speed-ball like »

Le néfopam doit être ajouté à la liste des antimigraux induisant des céphalées chez les patients antimigraux. En raison son potentiel de dépendance, il semble tout aussi problématique que les opioïdes de ce point de vue.

Aucun signal d'abaissement du seuil épiléptogène chez les consommateurs de fortes doses n'a été signalé.

Les complications locales liés à l'injection et les complications générales liées à l'abus peuvent être qualifiées de fréquentes (entre 1 et 10%), mais elles ne mettent pas en jeu le pronostic vital dans les cas observés.

Pour l'instant, 3 possibles cas d'overdose peu détaillés sont décrits. Les signes d'intoxication entrevus à partir des cas notifiés publiés sont coma, convulsions, troubles cardiovasculaires. La DL 50 est connue chez plusieurs espèces animales et va de 20 à 45 mg/ kg par voie IV.

Il émerge une différence de potentiel de dépendance entre la voie orale et la voie injectable. En effet, la voie IV est associée à une consommation de doses plus élevées et à une durée de consommation plus longue. Il est cependant difficile de dire pour l'instant que la voie injectable induit un « accrochage » plus rapide, mais on attend logiquement un plus grand comportement transgressif et une plus grande prise de risque. Ce point reste à surveiller.

La forme comprimé est commercialisée dans d'autres pays que la France : il n'y a pas de signal d'usage en France de comprimés achetés dans d'autres pays. Il serait intéressant de savoir si d'autres pays européens sont confrontés au problème de déviation d'usage.

### Conclusion du rapporteur

L'analyse de la littérature et des notifications spontanées confirment le risque de d'abus et de dépendance sous ACUPAN® particulièrement chez les sujets douloureux chroniques.

Mais la prise du produit par voie orale, usage hors AMM relativement fréquent, ne semble pas associée à un plus grand risque de déviation d'usage à des fins toxicomaniaques.

Le rapporteur propose :

- une modification des résumés des caractéristiques du produit,

- pour dissuader les prescriptions prolongées chez les douloureux chroniques et en particulier chez les patients porteurs de chambre implantables
- pour attirer l'attention sur le fait que l'observation d'abcès ou d'hématomes dans des endroits dévolus à des injections IV ou IM chez des patients traités par néfopam doit faire rechercher une auto-médication et donc un abus voire une pharmacodépendance
- pour limiter la durée de prescription à 28 jours
- une meilleure documentation des notifications spontanées
- des études complémentaires auprès des pharmacies d'officine
- une interrogation de l'EMA
- une poursuite de la surveillance

De plus, si une forme orale venait à être commercialisée, il faudrait dès le départ envisager un PGR qui comprendrait une étude avant/après et un nom de spécialité différent pour mieux distinguer la voie parentérale de la voie orale et *in fine* assurer un meilleur suivi.

## II. Données de remboursement de l'assurance maladie (EGB) concernant l'utilisation du néfopam

### 1. Objectifs

Ce travail a pour but d'étudier la consommation et les modalités d'utilisation du néfopam, à partir des sujets bénéficiant de remboursement de ce médicament, du 1<sup>er</sup> janvier 2007 au 31 décembre 2011.

### 2. Méthodes

L'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) renseigne sur les données de remboursement de près de 525 000 bénéficiaires affiliés au régime général (RG) de l'assurance maladie. C'est un échantillon au 1/97 du Système National d'Information Inter-Régime de l'AM (SNIIRAM) débuté en 2005 et dont les données seront conservées à terme sur 20 ans. Les individus sont tirés au sort chaque trimestre à partir du numéro d'inscription au référentiel (NIR, = n° Insee) puis toutes leurs prestations de soins provenant du SNIIR-AM sont intégrées à l'EGB. Depuis 2011, les données des sujets affiliés au régime agricole (MSA) et des indépendants (RSI) sont intégrées, représentant près de 85% de l'ensemble des bénéficiaires d'un régime de l'AM.

Il contient principalement des données sociodémographiques (âge, sexe, département de résidence), toutes les prestations et actes de soins de l'assurance maladie remboursés (médicaments, examens de biologie, consultations médicales, transports...). Il contient également des données médicales : les affections de longue durée (ALD) et les données hospitalières issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) pour les années 2007 à 2010 actuellement.

#### 2.1. Sélection

Tous les patients présents dans l'EGB (sujets affiliés au régime général, hors sections locales mutualistes, SLM) bénéficiant d'au moins un remboursement de néfopam (Acupan®, Néfopam Mylan®) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2011 ont été sélectionnés, soit finalement **5 572** patients exposés pendant les 5 années consécutives (1 985 hommes et 3 587 femmes).

#### 2.2. Indicateurs utilisés

\* Données démographiques (âge et sexe).

\* Prévalence d'exposition au néfopam parmi les sujets affiliés au régime général.

\* Données liées aux prestations : le nomadisme médical et pharmaceutique peuvent être obtenus à partir du nombre de professionnels différents consultés (>4 par an) au cours du traitement, ainsi que l'estimation des doses journalières (si plus de 2 délivrances avec un délai de moins de 60 jours) et le temps d'exposition.

\* Méthode de classification hiérarchique ascendante : cette méthode observationnelle permet *a posteriori* de grouper des individus dans des catégories similaires en fonction des caractéristiques étudiées et de caractériser des patients ayant un comportement « déviant » vis-à-vis de leur traitement.

### 3. Résultats

- *Prévalence d'exposition de 2007 à 2011*

La prévalence d'exposition (au moins une délivrance annuelle) au néfopam est en forte augmentation depuis 2007, plus importante chez les femmes, soit 2,48/1 000 affiliées au RG en 2007 et 4,43/1 000 en 2011, et 1,42/ 1 000 sujets masculins en 2007 et 2,44 en 2011.

Entre 2007 et 2011, la prévalence d'exposition diffère selon l'âge et selon le sexe des sujets exposés. En 2007, les hommes âgés de 20 à 30 ans ont une prévalence de 0,4/ 1 000 sujets affiliés au RG, ceux de plus de 40 ans sont les plus exposés (prévalence >2/1 000 sujets) tandis que les femmes de 20 à 30 ans ont une prévalence de 0,4/1 000 également, mais sont moins exposées que les hommes après 50 ans (<2,5/1 000). En 2011, les hommes de 20 à 30 ans ont une prévalence de 1,6/1 000 sujets et proche de 4,0/1 000 au-delà de 40 ans, tandis que les femmes ont une prévalence de 2,5 de 20 à 30 ans et celle-ci augmente fortement après 30 ans (6,8/1 000 de 40 à 50 ans et plus de 8,0/1 000 après 70 ans).

#### - Caractéristiques démographiques des sujets exposés

L'âge médian des patients est de 55 ans (IQR : 42-69). Les sujets sont plus majoritairement des femmes (64,4%), bénéficiant d'un temps médian d'exposition d'environ 7 jours (0,23, intervalle interquartile, IQR : 0,23-18,5 mois). Le nombre médian de délivrances par patient au cours du suivi est de 1 (1-2) ; 82% des patients ne bénéficient que d'une seule délivrance au cours du suivi, soulignant l'utilisation pour des indications aiguës de ce traitement (Tableau 1). Chez les sujets bénéficiant de plusieurs délivrances, la posologie moyenne estimée est de 56 mg par 24 heures, soit près de 3 ampoules/jour. Pour près de 17% des sujets consommant le néfopam, une délivrance de tramadol ou codéine (ou dextropropoxyphène avant mars 2009) est associée.

#### - Mésusage du néfopam

Il existe très peu de nomadisme médical et pharmaceutique (<0.1% des consommateurs). En revanche, 1,4% des sujets consomment le néfopam plus de 3 mois consécutifs et 1,7% plus de 10 ampoules (soit 200 mg) par jour.

La méthode de classification ascendante hiérarchique intégrant le sexe, l'âge, le nomadisme, le nombre de période de traitement, le nombre de délivrances, le temps d'exposition (< 60 jours entre 2 délivrances), et la dose moyenne journalière montre une proportion de **5 sujets pour 1000** bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie ayant un comportement « déviant » pour le traitement (Tableau 1).

Tableau 1 : indicateurs de mésusage du néfopam à partir des données de l'assurance maladie

Paramètres	Proportion, %	Nb de sujets
Nomadisme médical	0,07	4
Nomadisme pharmaceutique	0,07	4
> 3 mois de traitement	1,4	78
> 10 ampoules/ j (200 mg)	1,7	96
<b>Sujets « déviants » *</b>	<b>0,5</b>	<b>28</b>

\* Classification ascendante hiérarchique intégrant le sexe, l'âge, le nomadisme médical et pharmaceutique, le nombre de période de traitement, le nombre de délivrances, le temps d'exposition (< 60 jours entre 2 délivrances), et la dose moyenne journalière

Ces sujets au comportement déviant sont moins fréquemment des femmes (57,1% vs. 64,4% pour les non déviants), plus nomades (3,6% vs. 0.1%), bénéficiant de plus de délivrances (4,9 vs. 1,9) et exposés plus longtemps (0.42 vs. 0.21 mois), consommant des quantités journalières plus importantes de néfopam (500 vs. 53 mg) et bénéficiant de co-prescriptions de médicaments du SNC (neuroleptiques, antidépresseurs et benzodiazépines) plus fréquentes (42,9 vs. 20,8%).

## 4. Conclusion

La consommation de ville du néfopam est en augmentation.

En 2011, la prévalence d'exposition est proche de 2,5/1 000 chez les hommes et de 4,5/1 000 chez les femmes. Elle augmente de plus de 70% en 5 ans, avec une progression légèrement plus forte chez la femme, essentiellement âgée de plus de 50 ans. Près de 80% des sujets n'ont qu'une seule délivrance pour une durée moyenne d'exposition de 7 jours.

Le mésusage, évalué à partir de l'échantillon des bénéficiaires, est proche de 5 sujets pour 1 000 consommateurs de néfopam, caractérisé par des posologies journalières de 500 mg, un temps d'exposition

doublé et la fréquence de co-prescriptions de benzodiazépines, antidépresseurs ou neuroleptiques également doublée.

### **Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes**

**Le néfopam est un médicament ancien qui connaît actuellement un regain d'intérêt dans le traitement de la douleur tant par les médecins généralistes qu'en milieu hospitalier.**

**La pharmacodépendance au néfopam fait suite à des prescriptions comme antalgique. Le néfopam ne semble pas recherché par les usagers de drogues, il n'existe pas de marché illicite connu.**

**Dans le contexte du retrait du marché du dextropropoxyphène, le travail à venir de l'Ansm sur la consommation d'antalgiques en France permettra d'avoir une vision globale de cette classe thérapeutique et, le cas échéant, la mise en place d'un plan d'action coordonné.**

**La Commission souhaite ainsi attendre ce rapport avant d'envisager la limitation de la durée de prescription du néfopam et la modification du résumé des caractéristiques du produit.**

**La Commission propose cependant de demander au laboratoire des données complémentaires sur le mécanisme d'action du néfopam et son utilisation dans le traitement des douleurs chroniques. Elle est également favorable à la poursuite de la surveillance du néfopam.**

## 6. POINT SUR LES ANTITUSSIFS OPIACÉS (À L'EXCEPTION DU DEXTROMÉTHORPHANE)

Dans le cadre de l'examen des résultats de l'enquête d'addictovigilance sur les médicaments contenant du dextrométhorphan, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a demandé qu'un point sur les cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné des autres antitussifs opiacés soit réalisé.

Le Dr. Lapeyre-Mestre du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Toulouse et Mme Gibaja du CEIP de Nancy présente ce point. L'Ansm présente quant à elle une analyse des données d'utilisation issues de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie et de la base X-ponent d'IMS Health.

### **I. Données sur les cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné des antitussifs opiacés à l'exception du dextrométhorphan.**

Les antitussifs opiacés commercialisés en France contiennent de la codéine, de la pholcodine, de l'éthylmorphine ou de la noscapine.

Trente spécialités contenant de la codéine à visée antitussive sont autorisées en France. Dix-sept d'entre elles sont commercialisées dont 3 qui contiennent également de l'éthylmorphine. Ces dernières sont étudiées dans le groupe des médicaments contenant de l'éthylmorphine.

A l'exception d'une spécialité contenant de la codéine en association à l'éthylmorphine, la délivrance de tous les antitussifs contenant de la codéine est soumise à une prescription médicale facultative.

#### **Antitussifs codéinés**

##### **Rappel de l'enquête d'addictovigilance 2009 sur le Néo-Codion®**

En 2009, le CEIP de Nancy a réalisé une enquête d'addictovigilance sur le Néo-Codion® (codéine) sous forme comprimé. Elle montrait une chute du nombre moyen des demandes de Néo-Codion® par pharmacie et par semaine en 1997 suivie d'une diminution progressive depuis cette date tandis que le nombre moyen de boîtes demandées par client dans les pharmacies interrogées reste stable, autour d'une boîte par demande. D'après les données OPPIDUM (Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Usage Médicamenteux), la population usagère de Néo-Codion® est vieillissante (environ 39 ans en 2008) et l'usage quotidien en diminution, avec une consommation de 1 à 3 boîtes en moyenne et une polyconsommation courante. Les consommateurs ont recours au Néo-Codion® par défaut de disponibilité d'un autre opiacé ou en raison du refus d'un cadre thérapeutique. La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes avait alors jugé le Néocodion® utile même car il s'agit du seul produit de substitution disponible en accès bas seuil ou en « dépannage ».

##### • *Notifications spontanées (NotS)*

Depuis 2008, 121 cas d'abus, de dépendance ou d'usage détourné impliquant un antitussif codéiné ont été rapportés au réseau des CEIP dont le Néo-Codion® dans 114 cas.

Les cas impliquant le Néo-Codion® concernent 29 femmes et 85 hommes. L'âge moyen est de 40,8 ans  $\pm$  10,6 (17-80). L'usage de la forme comprimé est rapporté dans 92 cas. Les comprimés sont très majoritairement consommés par voie orale à des doses inférieures à 20 comprimés par jour dans 16 cas, 20 comprimés par jour dans 17 cas et plus de 30 comprimés par jour dans 20 cas (information non disponible dans les autres cas). Les effets recherchés sont connus dans 21 cas ; il s'agit le plus souvent d'un effet anxiolytique et de bien-être ou d'une autosubstitution. Les polyconsommations sont courantes, avec les benzodiazépines et apparentées (20 cas), les autres codéinés (9 cas), l'alcool (16 cas), le cannabis (10 cas) ou d'autres stupéfiants illicites (4 cas). L'obtention par nomadisme est signalée dans 20 cas.

Dans 42 cas, les sujets ont des antécédents de consommation ou de dépendance aux opiacés. De plus, 21 sujets ont actuellement un traitement de la dépendance aux opiacés, 7 en ont eu un. Des antécédents psychiatriques sont signalés dans 28 cas.

Les 7 notifications n'impliquant pas le Néo-Codion® concernent 5 spécialités. Les consommateurs sont essentiellement des hommes âgés de 21 à 55 ans.

##### • *OPPIDUM (Observatoire des produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Usage Médicamenteux)*

Seul le Néo-Codion® est cité. Sa consommation est stable à hauteur de 0,3% des sujets (n = 39), principalement des hommes. L'âge moyen est de 38,8 ans  $\pm$  8,6 ans. Les consommateurs de Néo-Codion® suivent un traitement de la dépendance aux opiacés dans 41% des cas. Le Néo-Codion® est le premier

psychotrope consommé et le premier psychotrope ayant entraîné une dépendance dans seulement 1 cas. La forme consommée est le comprimé dans 22 cas, elle n'est pas connue dans 16 cas. L'administration par voie orale est la plus fréquente, avec une prise quotidienne dans près de la moitié des cas, à la recherche d'un effet positif dans 63% des cas. Les médianes de quantités consommées diminuent depuis 2008 passant d'une boîte à la moitié d'une boîte par jour. Comme dans les notifications spontanées, la polyconsommation est là aussi courante.

- *OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)*

La consommation de Néo-Codion® est rapportée par 0,1% des sujets inclus dans l'enquête. Les autres antitussifs opiacés ne sont pas cités.

- *OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible)*

La spécialité Poléry figure sur 2 ordonnances suspectes en 2009

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

Entre 2008 et 2010, la codéine a été impliquée dans 15 cas de décès chez des toxicomanes dont 3 cas impliquant le Néo-Codion®.

### **Antitussifs non codéinés**

Les antitussifs opiacés non codéinés étudiés sont :

- la pholcodine qui entre dans la composition de 33 spécialités dont 16 sont commercialisées. Les médicaments contenant de la pholcodine sont inscrits sur la liste I des substances vénéneuses depuis 2011.
- L'éthylmorphine (ou codéthyline) qui entre dans la composition de 14 spécialités dont 5 sont commercialisées. Une spécialité est sur la liste I des substances vénéneuses.
- La noscapine qui entre dans la composition d'une spécialité commercialisée.

- *Pholcodine*

Trois cas ont été rapportés au réseau des CEIP entre 2000 et 2008 et 14 cas entre 2008 et 2011 dont 1 cas de soumission chimique, 8 cas de décès dans le cadre de l'enquête DRAMES et 3 autres cas de décès. Elle est également retrouvée sur 3 ordonnances suspectes en 2010.

- *Ethylmorphine*

Cinq cas ont été rapportés entre 2000 et 2008 et 14 entre 2008 et 2011. Ces cas concernent essentiellement une spécialité contenant l'éthylmorphine en association avec la codéine. Elle est obtenue par nomadisme pharmaceutique dans 8 cas. Les motifs de la consommation sont un usage récréatif (n=2) ou une auto/substitution (n = 4).

Cette spécialité est également retrouvée sur 2 ordonnances suspectes en 2008.

Un cas de dépendance est également rapporté dans l'enquête OPEMA.

- *Noscapine*

La noscapine est retrouvée dans 22 cas de décès de l'enquête DRAMES dont 14 en 2010. La noscapine est un « marqueur » de l'utilisation d'héroïne.

### **Consommation des antitussifs opiacés en France et en Europe**

En 2009, les niveaux de consommation d'antitussifs opiacés (classe ATC R05DA), exprimés en DDJ<sup>9</sup>/1000 habitants/jour étaient les plus élevés au Danemark, en France, en Finlande et en Suède, avec une augmentation en France alors qu'ils diminuent ou restent stables dans les autres pays.

En France, on note entre 2002 et 2009 une augmentation des deux premiers antitussifs opiacés consommés que sont la pholcodine et le dextrométhorphanne tandis que la consommation de codéine et d'éthylmorphine reste stable, à un niveau inférieur.

### **Conclusion**

Les rapporteurs notent une augmentation discrète mais constante de la consommation des antitussifs opiacés (principalement représentée par l'augmentation d'usage de pholcodine et de dextrométhorphanne).

Le nombre de cas d'abus et de dépendance des antitussifs opiacés (à l'exception du dextrométhorphanne) rapportés au système d'addictovigilance évolue peu avec la persistance d'un bruit de fond constant d'usage

---

<sup>9</sup> DDJ = Dose Définie Journalière

détourné du Néocodion® et des cas sporadiques d'utilisation des autres antitussifs opiacés. Les cas d'abus du dextrométhorphan, à des fins récréatives par de jeunes adultes ou des adolescents, a été l'objet d'une autre enquête.

## **II. Analyse des données de délivrance (IMS) et de remboursement de l'assurance maladie (EGB) concernant l'utilisation des antitussifs opiacés (ANSM)**

Ce travail a pour but d'étudier :

- la consommation des antitussifs opiacés, soumis à prescription médicale ou non, à partir des données de délivrances pharmaceutiques IMS et son évolution de 2009 à 2011,
- les modalités d'utilisation des antitussifs opiacés à partir des données de remboursement de l'assurance maladie (EGB) du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 décembre 2011 en utilisant les indicateurs de mésusage récemment développés.

### **1. Méthodes**

Deux bases de données différentes ont été interrogées. La base de données XPonent d'IMS est un panel de plus de 53% des officines de France métropolitaine retraçant toutes les délivrances pharmaceutiques, en unités délivrées, pour les spécialités soumises à prescription médicale ou non.

Les données des sujets de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), qui renseigne sur les données de remboursement de 1/97 sujets affiliés au RG, consommant des antitussifs opiacés ont été analysées.

#### *1.1. Sélection des spécialités consommées et des patients*

- *IMS* : le nombre d'unité délivré en officine a été sélectionné mensuellement de février 2009 à décembre 2011 à partir de la base XPonent d'IMS pour les antitussifs opiacés commercialisés, soit 5 principes actifs (codéine, codéine en association, dextrométhorphan, éthylmorphine et pholcodine) et 92 spécialités. Les formes suppositoires n'ont pas été analysées.

Par la suite nous désignerons par « forme solide, FS » les spécialités présentées en comprimés, capsules molles, dragées et pastilles et par « forme buvable, FB » les spécialités présentées sous forme de solution, suspension et émulsion buvables, ainsi que les sirops.

Les délivrances concernant les antitussifs non opiacés non expectorant commercialisés pour la même période, soit plus de 5 principes actifs (Gelsemium, héliodine, oxéladine...) et 31 spécialités commercialisées pour la période sélectionnée ont également été recueillies afin d'obtenir la tendance générale de consommation de tous les antitussifs de 2009 à 2011.

- *EGB* : tous les patients présents dans l'EGB (sujets affiliés au RG, hors section locale mutualiste), bénéficiant d'au moins un remboursement d'un traitement antitussif opiacé entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2011 ont été sélectionnés, soit 172 542 patients exposés pour les 4 années consécutives (74 730 hommes et 98 172 femmes).

#### *1.2. Indicateurs utilisés*

- \* Données brutes de consommation IMS : nombre de boîtes délivrées extrapolé à la France,
- \* Données démographiques : âge et sexe,
- \* Prévalence d'exposition pour les sujets affiliés au régime général,
- \* Données liées aux prestations : le nomadisme médical et pharmaceutique, nombre de boîtes délivrées et temps d'exposition. Nous avons considéré qu'une unité délivrée couvre théoriquement 7 jours de traitement. Les sujets ayant plus de 12 délivrances par an ou plus de 5 délivrances les mois de juillet et août (été) ou plus de 5 boîtes dispensées pour une délivrance ont été décomptés.
- \* Méthode de classification : elle regroupe des individus dans des catégories similaires en fonction des caractéristiques étudiées et permet d'identifier des patients ayant un comportement « déviant » vis-à-vis de leur traitement.

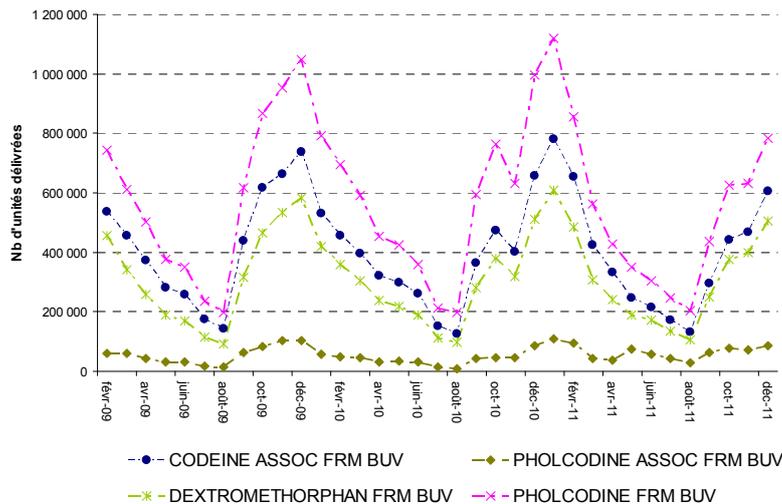
## 2. Résultats

### 2.1. Données IMS

#### - Spécialités antitussives opiacées obtenues avec une prescription médicale

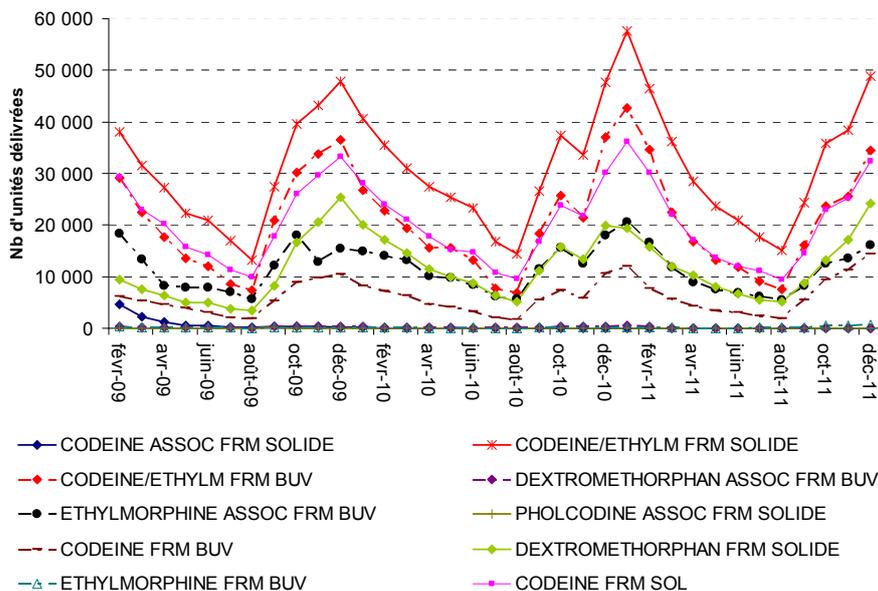
Quelque soit le principe actif (PA), le nombre d'unités délivrées au cours du temps représente une série temporelle, non stationnaire, caractérisées par un phénomène saisonnier se traduisant par une augmentation de consommation durant les mois d'hiver. En revanche, toutes les séries sont stables (lorsque la série temporelle reste stable autour de sa moyenne et oscille de manière constante) de 2009 à 2011. Le PA le plus délivré de 2009 à 2011 est la pholcodine FB (de 200 000 boîtes en été à plus d'un million les mois d'hiver), suivi de la codéine en association FB (de 160 000 à 800 000/mois) et du dextrométhorphan FB (de 100 000 à 600 000/mois). (Figure 1)

Figure 1 : Evolution des ventes de spécialités antitussives opiacées obtenues avec une prescription médicale entre février 2009 et décembre 2011 – partie 1



Dans de plus faibles proportions, sont retrouvés ensuite la pholcodine en association FB (10 000 à 100 000 unités/mois) puis la codéine/éthylmorphine FS (12 000 à 60 000 unités/mois), codéine/éthylmorphine FB, codéine seule FS, dextrométhorphan seul FS, et codéine seule FB (< 50 000 unités/mois). (Figure 1 bis)

Figure 1 bis : Evolution des ventes de spécialités antitussives opiacées obtenues avec une prescription médicale entre février 2009 et décembre 2011- partie 2



- Spécialités antitussives opiacées obtenue sans prescription médicale

Avant avril 2011 (passage à prescription obligatoire de la pholcodine), les délivrances pharmaceutiques sans prescription médicale concernent majoritairement la codéine FS, dont l'amplitude saisonnière varie très faiblement (170 000 à 213 000 unités/mois), puis la pholcodine en association FB (56 000 à 227 000 unités/mois), la codéine en association FB (66 000 à 185 000), la pholcodine FB (35 000 à 176 000), le dextrométhorphan FB (34 000 à 165 000/mois), l'éthylmorphine FB (7 500 à 34 500/mois) et le dextrométhorphan FS (4 200 à 9 500/mois) (Figure 2). Les délivrances de moins de 20 000 unités/mois concernent la codéine associée à l'éthylmorphine FS, la codéine FB, l'éthylmorphine en association (hors codéine) FB et la codéine/éthylmorphine FB (Figure 2 bis).

Figure 2 : Evolution des ventes de spécialités antitussives opiacées obtenues sans prescription médicale entre février 2009 et décembre 2011 – partie 1

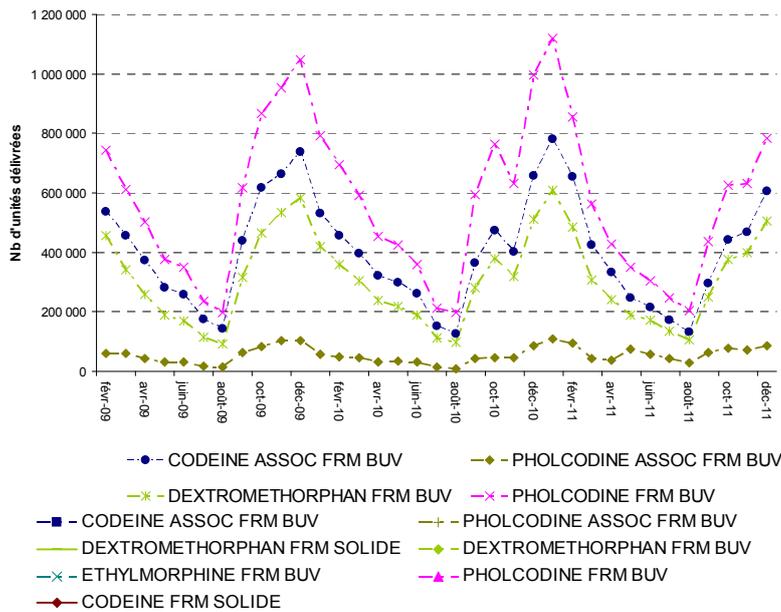
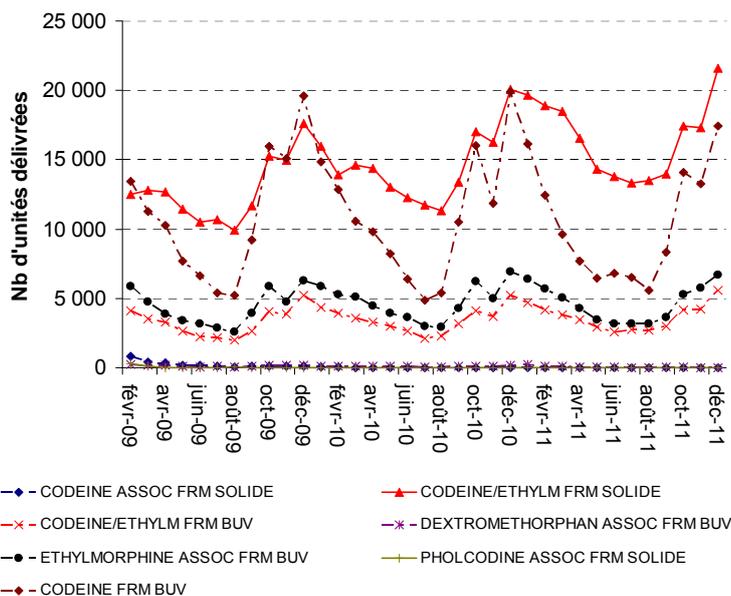


Figure 2 bis : Evolution des ventes de spécialités antitussives opiacées obtenues sans prescription médicale entre février 2009 et décembre 2011- partie 2



Après avril 2011, les délivrances de dextrométhorphan FB (+42,0%), d'éthylmorphine FB (+284,9%) et de dextrométhorphan FS (+407,4%) augmentent suite à l'arrêt des délivrances de spécialités à base de pholcodine.

*- Consommation des antitussifs opiacés et non opiacés*

A partir du nombre total de délivrances d'antitussifs (opiacés ou non opiacés), avec prescription médicale, les antitussifs opiacés (seuls et en association) représentent 65% des antitussifs totaux délivrés de février 2009 à décembre 2011. En moyenne, les opiacés seuls représentent 54% des délivrances et les opiacés en association : 82% des délivrances.

Sans prescription médicale, les antitussifs opiacés représentent en moyenne 72% des antitussifs délivrés de février 2009 à décembre 2011

*- 2.1. Données de l'assurance maladie*

*- Population exposée à un antitussif opiacé avec remboursement*

La prévalence d'exposition (au moins une délivrance annuelle) aux antitussifs opiacés remboursés est stable depuis 2008 et diffère légèrement selon le sexe, soit 14,7 femmes exposées pour 100 affiliés au RG et 11,3% hommes exposés pour 100 affiliés RG.

*- Caractéristiques démographiques des sujets exposés*

L'âge médian des patients exposés est de 38 ans (IQR : 21-55), plus majoritairement des femmes (56,6%), Le nombre médian de délivrances par sujet est de un, ce qui correspond à un temps médian d'exposition d'environ 7 jours (0,23, IQR 0,23-18,5 mois). Le nombre médian de boîtes délivrés par patient au cours du suivi est de 2 (1-3).

*- Mésusage d'un traitement aux antitussifs opiacés*

Le nomadisme médical, pharmaceutique, les sujets ayant une forte consommation annuelle (plus de 12 délivrances ou plus de 5 boîtes par délivrance) ont constitué des indicateurs de mésusage.

La classification ascendante hiérarchique intégrant le sexe, l'âge, le nomadisme médical et pharmaceutique, le nombre de période de traitement, le nombre de délivrances, le nombre d'unités délivrées, le temps de traitement continu (< 60 jours entre 2 délivrances), le temps de suivi et le nombre de délivrances les mois d'été (juillet-août) a ensuite été appliquée afin de déterminer la proportion de sujets « déviants » (Tableau 1).

Tableau 1 : indicateurs de mésusage et abus d'un traitement aux antitussifs opiacés

Paramètres	Proportion, %	Nb de sujets, n
Nomadisme médical	0,11	183
Nomadisme pharmaceutique	0,33	564
> 12 délivrances par an	0,06	103
> 5 boîtes par délivrance	0,08	140
<b>Sujets « déviants » *</b>	<b>0,11</b>	<b>181</b>

La proportion de sujets ayant un comportement déviant à ce type de traitement est de **1,1/1000** patients traités, ce qui est important compte tenu du nombre absolu de sujets exposés.

En comparaison aux sujets non déviants, les sujets mésusant sont plutôt des hommes (50,8 vs. 56,9%), plus vieux (63 vs. 39 ans), fortement sujets aux nomadismes médical et pharmaceutique (3,9 vs. 0,1% et 13,3 vs. 0,3%, respectivement), longtemps exposés au traitement (23,1 vs. 0,3 mois), consommant un grand nombre de boîtes (61 vs. 2,8) et ayant une co-consommation plus forte de benzodiazépines (56,4 vs. 15,4%) et de neuroleptiques (8,8 vs. 2,3%) (Tableau 3).

Les substances les plus fréquemment consommées par les sujets « déviants » sont la pholcodine 47,6% ; la codéine : 32,1% et le dextrométhorphan : 14,0%. Le Néo-Codion® FB ne représente que 3,0% des spécialités consommées.

#### **4. Conclusion**

La consommation des antitussifs opiacés est stable depuis 2008. Les antitussifs opiacés seuls sont moins prescrits que les opiacés en association. La pholcodine est le principe actif qui était le plus consommé hors prescription médicale jusqu'en avril 2011, date de modification des conditions de prescription et délivrance. Le report de la pholcodine hors prescription est principalement observé sur le dextrométhorphan et l'éthylmorphine buvable.

La prévalence annuelle des sujets exposés à un traitement antitussif opiacé remboursé est estimée à près de 13% de la population affiliée au régime général.

A partir des données de remboursement, la fréquence de sujets qui mésusent ou abusent d'antitussifs opiacés est estimée à 1,1 sujets / 1.000 consommateurs. Ces sujets sont caractérisés par des quantités délivrées élevées, une consommation continue au cours de l'année, avec de nombreuses délivrances même durant les mois d'été.

#### **Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes**

**Il existe à ce jour de nombreuses spécialités antitussives commercialisées en France contenant des principes actifs opiacés ou non. La plupart d'entre elles sont disponibles sans ordonnance, l'accès direct en officine étant également possible pour certaines. Par ailleurs, certaines spécialités peuvent être prises en charge par l'Assurance maladie, d'autres non. La diversité des spécialités disponibles est à prendre en compte dans la stratégie d'évaluation des antitussifs.**

**La commission estime que l'usage des antitussifs opiacés doit rester sous surveillance, d'une part, en raison de l'existence de cas d'abus et de mésusage, et d'autre part, en raison du report de l'usage de la pholcodine vers d'autres substances antitussives opiacés depuis la modification de ses conditions de prescription et de délivrance (prescription médicale oblogatoire).**

## 7. RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE SUR LA RÉTROCESSION DU MIDAZOLAM, DU FENTANYL ET DE LA KÉTAMINE PAR LES PHARMACIES À USAGE INTÉRIEUR DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

La kétamine, le midazolam et le fentanyl injectable sont des médicaments réservés à l'usage hospitalier et ne figurent pas sur la liste des médicaments rétrocédables par les pharmacies à usage intérieur (PUI). Cependant, à titre dérogatoire, ils peuvent être rétrocedés dans le cadre de la décision du 20 décembre 2004 du Ministère de la santé « relative à la vente au public par les PUI de médicaments utilisés dans le cadre de la prise en charge de la douleur chronique rebelle et des soins palliatifs ».

En juin 2010, l'Afssaps a diffusé des recommandations de bonnes pratiques sur la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte afin d'encadrer l'utilisation, notamment hors-AMM, de certains médicaments dont la kétamine, le midazolam et le fentanyl injectable.

A la demande de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé), le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) a renouvelé une enquête déjà conduite en 2010 (sur les données 2009) auprès des PUI afin d'évaluer l'évolution de la rétrocession des ces 3 médicaments depuis la diffusion des recommandations publiées en juin 2010.

Une enquête rétrospective a ainsi été réalisée sur les rétrocessions effectuées entre janvier et décembre 2011.

### Résultats

Sur 829 PUI contactées, 414 (49,7%) ont répondu dont 313 autorisées à exercer la rétrocession. Un total de 117 pharmacies a effectivement rétrocedé au moins une spécialité contenant une des 3 substances de l'enquête. Cinquante-huit pour cent des PUI ayant fait des rétrocessions ont rétrocedé de la kétamine (68/117) et 76,1 % des PUI ayant fait des rétrocessions ont rétrocedé du midazolam (89/117) ; seuls 2,6 % des PUI ayant fait des rétrocessions ont rétrocedé du fentanyl (3/117).

#### ▪ Fentanyl et sufentanyl

##### Patients

Au total 5 fiches fentanyl et 1 fiche sufentanil ont été renseignées concernant respectivement 5 patients (3 femmes et 2 hommes) et 1 patiente. L'âge moyen des patients ayant bénéficié de fentanyl était de 73,6 ans.

##### Prescripteurs

Pour chacun des 5 patients sous fentanyl, le prescripteur était un spécialiste hospitalier en soins palliatifs. Pour la patiente sous sufentanil, le prescripteur était un oncologue hospitalier.

##### Indications

Le fentanyl a été utilisé dans le cadre de soins palliatifs sans que le type de douleur soit précisé. Le sufentanil a été utilisé pour le traitement d'une douleur chronique rebelle cancéreuse dans le cadre de soins palliatifs.

##### Posologie et durée de traitement

Concernant le fentanyl, la durée de prescription était de 7 jours pour 4 patients et de 48 heures pour le 5ième. Les quantités prescrites journalières s'échelonnaient de 1 200 µg à 12 000 µg. La patiente traitée par sufentanil a reçu 2 prescriptions (7 et 28 jours). La posologie était de 8 µg/heure avec un bolus de 8 µg et un débit maximum de 24 µg/heure.

**Tableau 1 : Comparaison des données 2009 et 2011 concernant la rétrocession de médicaments contenant du fentanyl ou du sufentanyl**

FENTANYL/SUFENTANIL	2011	2009
PUI ayant rétrocedé	3 (0,7 %)	5 (1,7 %)
<b>malades</b>	6	3
sexe	H : 2, F : 4	H : 1, F : 2
âge moyen (extrêmes)	71,3 (57-89)	45,3 (17-62)
prise en charge	HAD : 4, MAD : 1, SIAD : 1	HAD : 41,1 %, MAD : 16 %
<b>prescripteurs</b>		
spécialité la plus fréquente :	soins palliatifs : 5	douleur : 2
même hôpital que PUI	1 (np pour les autres)	2
en charge du malade	1 (np pour les autres)	3

indication principale :	soins palliatifs : 6	douleur chronique : 2
réception médicament	famille : 3	famille : 2
entente préalable	3	1
quantités	493 amp.	3032 amp.

HAD = hospitalisation à domicile SIAD = soins infirmiers à domicile MAD = maintien à domicile

Comme pour l'enquête réalisée en 2010 (sur les données 2009), très peu de patients ont eu une rétrocession de fentanyl. On note cependant une forte diminution du nombre d'ampoules délivrées. Les données de l'enquête 2011 montrent également un respect des recommandations tant pour le type de prescripteur (hospitalier) que pour l'indication (soins palliatifs).

#### ▪ Kétamine

Soixante huit PUI (soit 58 % (n=68/117) des PUI ayant rétrocedé) ont rétrocedé la kétamine. Ces PUI ont rétrocedé à  $8,0 \pm 20,5$  patients en moyenne (de 1 à 105 patients ; médiane 2 (1 ; 4,75)).

#### Patients

La kétamine a été rétrocedée à 546 patients. Parmi ces patients, il y avait 65 % de femmes (n=351) et 35 % d'hommes (n=193) (le sexe ratio est égal à 1,8). La moyenne d'âge des patients était de  $52,8 \text{ ans} \pm 14,9$  (de 6 à 96 ans ; médiane 52 ans (43,61)). L'âge n'était pas renseigné dans 22 % des cas.

#### Prescripteurs

Dans 99,4 % (n=540) des cas, le prescripteur initial était hospitalier. L'information était manquante dans 3 cas.

Parmi les patients où au moins la spécialité du prescripteur initial hospitalier était renseignée (n=527), celui-ci exerçait dans un centre de la douleur dans 72 % des cas (n=379), il avait une activité en soins palliatifs dans 16 % (n=85) des cas. Il avait une autre spécialité dans 15 % des cas (n=80), notamment cancérologie/oncologie (n=25), anesthésiste/anesthésie (n=9) ou médecine interne (n=9). Le pourcentage est supérieur à 100 % car dans 16 cas plusieurs réponses sont présentes. Le prescripteur était en charge du malade dans 99 % des cas (n=295 ; information manquante dans 45 % des cas). Dans 0,6 % (n=3) des cas, le prescripteur initial n'était pas hospitalier, mais un médecin généraliste (n=3) qui était en charge du malade.

#### Indications

L'indication (douleur ou antalgie ou autre) était manquante dans 7 % des cas. La kétamine a été utilisée pour (n=507 patients) :

- la prise en charge de la douleur dans 99 % des cas (n=503) Dans 381 cas, le type de douleur était précisé, les principaux sont : la fibromyalgie (n=117), des douleurs sans autre indication (n=88), des douleurs chroniques sans autre indication (n=49), des douleurs cancéreuses (n=46), des douleurs neuropathiques (n=35).
- l'antalgie pour la réalisation de soins douloureux dans 3 % des cas (n=16), avec prise en charge de la douleur dans 13 cas.

La kétamine était indiquée dans le cadre de soins palliatifs dans 25 % (n=93) des cas. Cette information était manquante dans 32 % des cas.

La kétamine était associée à un traitement opioïde dans 53 % des cas (n=164). Cette information était manquante dans 43 % des cas.

#### Modalités de prise en charge du patient

Le patient était pris en charge à domicile dans la majorité des cas : dans le cadre de soins infirmiers à domicile (SIAD) dans 66 % des cas, dans le cadre de maintien à domicile (MAD) dans 25 % des cas, plus rarement en hospitalisation à domicile (HAD) (4 %, n=20) ou dans un autre cadre (4 %, n=19). L'information était manquante dans 16 % des cas.

#### Nombre de rétrocession

L'information est manquante pour 99 patients (18%). Pour les 447 autres patients, il y a eu 1976 rétrocessions avec une moyenne de 4,4 rétrocessions par patients : 37,5% des sujets ont eu sur l'année qu'une seule rétrocession, 12% deux rétrocessions, 10,5% trois rétrocessions et 40% plus de trois rétrocessions.

La rétrocession a concerné une préparation magistrale de kétamine dans 15% des cas (n=297).

#### Posologie et durée de traitement

Les quantités prescrites et les rythmes d'administration sont très variables.

La durée moyenne de prescription par rétrocession était de  $48,0 \pm 44,7$  jours (de 1 à 196 jours ; médiane 28 (28,84)). Elle est inférieure ou égale à 1 mois pour 74% des rétrocessions et supérieure ou égale à 6 mois dans 9% des cas.

La posologie moyenne prescrite par patient a pu être calculée pour 184 patients. Elle était de 89,1 ± 61,7 mg/j (de 10 à 500 mg/j ; médiane 75 (50,100)).

Comparaison des données 2009 et 2011 concernant la rétrocession de médicaments contenant de la kétamine		
KETAMINE	2011	2009
PUI ayant rétrocedé malades	68 (16 %)	62 (21,5 %)
malades	546	325
sexe ratio	1,8	1,7
âge moyen	52,8 ans	53,8 ans
prise en charge prescripteurs	SIAD : 66 %, MAD : 25%	SIAD : 85 %, HAD : 10 %
centre de la douleur	72 %	81 %
même hôpital que PUI	79 %	84 %
indication : douleur	99%	93,5%
dont fibromyalgie	31%	33%
soins palliatifs	25%	6,5%
réception médicament	prestataire : 55%	prestataire : 71%
entente préalable	47 %	53 %
quantités (amp 50mg et 250mg)	49 631 amp / sirop de kétamine (297 retro.)	25 504 amp

Cette nouvelle enquête montre une augmentation du nombre de sujets ayant eu une rétrocession de kétamine par rapport à 2009 et le nombre d'ampoules a pratiquement doublé. Un tiers des sujets n'ont eu qu'une seule délivrance.

Dans la majorité des cas le prescripteur initial était hospitalier et en charge du malade. Deux tiers des prescripteurs exercent dans un centre de la douleur. Dans la quasi-totalité des cas, la kétamine était utilisée dans la prise en charge de la douleur. Cependant, dans une proportion non négligeable, elle semble être utilisée en ambulatoire en dehors de soins palliatifs et uniquement dans le cadre de la douleur.

#### ▪ Midazolam

Quatre vingt huit PUI (soit 75 % des PUI ayant rétrocedé) ont rétrocedé le midazolam.

#### Patients

Le midazolam a été rétrocedé à 517 patients dont 234 femmes (45%) et 282 hommes (55%). La moyenne d'âge des patients était de 69 ans (de 2 à 104 ans ; médiane 71,5 ans). L'âge n'était pas renseigné dans 27 cas.

#### Prescripteurs

Le prescripteur était hospitalier dans 77% des cas (n=392). Il avait une activité en soins palliatifs dans 60,8% des cas (n=222). Dans 34,5% des cas (n=127), il s'agissait d'une autre spécialité notamment l'oncologie (n=50).

#### Indications

L'information n'était pas précisée dans 61 cas. Dans les autres cas, le midazolam a notamment été utilisé :

- dans le cadre de soins palliatifs dans 50,6 % des cas (n=231)
- en sédation en phase terminale dans 31,4% des cas (n=143) (dans le cadre de soins palliatifs dans 103 cas)
- pour la réalisation de soins douloureux dans 9,9% des cas (n=42) (dans le cadre de soins palliatifs dans 22 cas)

Au total, le midazolam a été utilisé dans le cadre de soins palliatifs dans 82,9% des cas.

#### Modalités de prise en charge du patient

Le patient était pris en charge dans le cadre de soins infirmiers à domicile (SIAD) dans 36,2 % des cas, dans le cadre de maintien à domicile (MAD) dans 16,7 % des cas, en hospitalisation à domicile (HAD) dans 36 % des cas ou dans un autre cadre (10,8 %). L'information était manquante dans 128 cas.

### Nombre de rétrocession

Au total, il y a eu 868 rétrocessions. Le nombre moyen de rétrocessions par malade est de 1,7.

### Posologie et durée de traitement

La durée moyenne de traitement par rétrocession est de 12 jours (de 1 à 84 jours, médiane = 7 jours).

Pour 307 malades, la posologie moyenne était de 15,2 mg/jour (de 1,25 à 130 mg/j ; médiane = 10 mg/j).

Pour 25 autres malades, la posologie moyenne était de 1,8 mg/h (de 0,3 à 10 mg/h ; médiane = 1 mg/h).

#### **Comparaison des données 2009 et 2011 concernant la rétrocession de médicaments contenant de le midazolam**

<b>MIDAZOLAM</b>	<b>2011</b>	<b>2009</b>
<b>PUI ayant rétrocedé malades</b>	<b>88 (21 %)</b>	<b>55 (19 %)</b>
<b>malades</b>	<b>517</b>	<b>217</b>
<b>sexe</b>	<b>H : 282, F : 234</b>	<b>H : 108, F : 108</b>
<b>âge moyen (extrêmes)</b>	<b>69 (2-104)</b>	<b>66,4 (1-104)</b>
<b>prise en charge</b>	<b>SIAD : 36 %, HAD : 36 %</b>	<b>HAD : 41,1 %, MAD : 16 %</b>
<b>prescripteurs</b>		
<b>soins palliatifs</b>	<b>54 %</b>	<b>46,6 %</b>
<b>même hôpital que PUI</b>	<b>76 %</b>	<b>54,5 %</b>
<b>en charge du malade</b>	<b>86 %</b>	<b>66 %</b>
<b>indication principale : soins palliatifs</b>	<b>83 %</b>	<b>80,2 %</b>
<b>réception médicament</b>	<b>prestataire : 42,6 %</b>	<b>Famille : 43,5 %</b>
<b>entente préalable</b>	<b>47 %</b>	<b>60,6 %</b>
<b>quantités</b>	<b>18 686 amp</b>	<b>11 362 amp</b>

Cette nouvelle enquête montre une augmentation du nombre de malades ayant eu une rétrocession de midazolam par rapport à 2009 avec une augmentation du nombre global d'ampoules rétrocedées. Cependant, le nombre moyen d'ampoule par malade a diminué en 2011 par rapport à 2009 (37,6 vs 52,3). L'indication était dans presque 97 % des cas en adéquation avec les recommandations. La qualité du prescripteur est en adéquation avec les recommandations dans la majorité des cas

### **Conclusion**

Cette enquête montre pour la kétamine et le midazolam une augmentation du nombre de malades et de la quantité rétrocedée par rapport à 2009. Elle souligne également qu'il y a peu de données sur le devenir des ampoules après la rétrocession : stockage, devenir des ampoules non utilisées (notamment dans le cas de chevauchements de prescriptions). Il est de ce fait difficile d'évaluer le risque de détournement par le biais de cette enquête.

Si les recommandations semblent bien respectées pour le midazolam, pour la kétamine se pose la question de son utilisation en ambulatoire dans la douleur hors cadre de soins palliatifs. Dans ce cadre particulier, il est nécessaire d'élaborer des recommandations.

Par ailleurs, cette enquête n'a pas permis d'avoir des données sur les modalités d'administration (perfusion, pca, voie administration, etc.) et sur la surveillance.

Enfin, il serait souhaitable de préciser les conditions de prescription et délivrance pour chacune de ces spécialités : repréciser les prescripteurs autorisés à effectuer la prescription initiale et les renouvellements d'ordonnances (médecin hospitalier oui/non, médecin généraliste..), la durée maximale de prescription s'il y a lieu ainsi que la délivrance maximale par les PUI.

En ce qui concerne le fentanyl, les données 2009 et 2011 montrent un très faible nombre de rétrocession avec, a priori, respect des recommandations de 2010. Si l'enquête rétrocession est reconduite, la question du maintien du recueil de données pour cette molécule se pose.

### **Avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes**

**Compte tenu de l'augmentation significative du nombre de patients auxquels ont été rétrocedés du fentanyl et du midazolam, la Commission estime que l'étude doit être approfondie, notamment sur le plan clinique, et de façon prospective.**

**A ce titre, la participation des pharmaciens est essentielle et doit être renforcée, ceux-ci étant encouragés à signaler les cas d'abus et les effets indésirables qu'ils seraient amenés à constater ou qui leur seraient rapportés.**

## 8. BILAN DU MANDAT DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPÉFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

Durant ces 3 années (2009/2012), la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) a rempli avec succès ses missions d'évaluation du risque de pharmacodépendance et d'abus de toute substance psychoactive ainsi que d'expertise et de conseil auprès du Directeur général de l'Afssaps, puis de l'ANSM, et du Ministre de la Santé.

Les mesures qu'elle a proposées ont contribué à préserver la santé publique.

### PRESENTATION DES LIGNES FORCES DE LA CNSP

Entre octobre 2009 et juin 2012, la Commission a siégé **15 fois** auprès de l'Afssaps.

La majorité des dossiers a été examiné préalablement par le comité technique des CEIP.

#### A. Renforcement de la réglementation des substances psychoactives posant un problème de santé publique

##### - Classement de substances psychoactives sur la liste des stupéfiants et mesures de contrôle

Durant la période étudiée :

- **5 substances** ont été classées en tant que **stupéfiants** : tapentadol, méphédrone, 4-fluoroamphétamine, phentermine, 4-méthylamphétamine (*classement en cours*) ;
- **1 plante** et **1 substance** ont été inscrites sur la liste des **substances vénéneuses** : *Salvia divinorum* et salvanorine A.

En outre, la CNSP a proposé d'inscrire les cathinones substituées sur la liste des stupéfiants selon une approche générique, compte tenu de leur similarité structurale, de leurs effets psychoactifs, de leur potentiel d'abus et de dépendance et de leur toxicité. (*Instruction du dossier en cours*)

##### - Interdiction de l'offre et de la cession au public de produits psychoactifs : POPPERS et GBL

La CNSP a examiné à plusieurs reprises ces 2 dossiers complexes. Compte tenu de l'augmentation constante de leur consommation à des fins récréatives et de leur toxicité importante, la CNSP a proposé d'interdire l'offre et la cession au public des POPPERS (arrêté du 29 juin 2011) et de la GBL en appliquant une partie de la réglementation des stupéfiants (arrêté du 2 septembre 2011).

#### B. Mesures visant à diminuer les risques liés à l'utilisation de substances psychoactives illicites ou détournées de leur usage

La CNSP a demandé à la MILDT de sensibiliser les Ministères chargés de l'éducation et de l'agriculture, les Préfectures, les Conseils généraux et les Mairies sur les dangers liés à la consommation de Datura à des fins récréatives et de recommander de ne pas planter de Datura dans les espaces publics.

#### C. Mesures visant à favoriser le bon usage des médicaments psychoactifs

##### - Favoriser le bon usage des traitements de substitution aux opiacés (TSO)

###### Mise au point sur l'initiation et le traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage

Dans le cadre du suivi renforcé des médicaments à base de buprénorphine, la CNSP a recommandé la rédaction d'une mise au point sur l'initiation et le traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par ces médicaments ainsi qu'une fiche d'aide à la délivrance à destination des pharmaciens d'officine. Plusieurs membres de la CNSP ont participé au groupe d'experts chargés de rédiger la mise au point. Cette dernière a été largement diffusée aux professionnels de santé et est mise en ligne sur le site de l'Agence.

###### Surveillance renforcée de la méthadone / En relation avec la Commission nationale de pharmacovigilance et la Commission d'AMM

Compte tenu de la toxicité de la méthadone et des risques intrinsèques liés à la forme gélule (trafic, injection, intoxication accidentelle de l'Enfant), la CNSP a proposé un cadre strict de prescription et la mise

en place d'un PGR national comprenant en particulier un plan de surveillance de pharmacovigilance, d'addictovigilance et de toxicovigilance.

Un bilan de l'ensemble des données collectées est présenté chaque année à la CNSP. Compte tenu des données présentées rapportant un détournement limité, la CNSP a proposé un relatif assouplissement du cadre de prescription avec la poursuite de cette surveillance selon les mêmes modalités.

#### Contribution à la politique des TSO / En relation avec la Commission Addiction du Ministère de la Santé (groupe TSO)

La CNSP travaille en lien avec la Commission Addiction placée auprès du Ministère de la santé et plus particulièrement avec un de ses groupes de travail, le groupe TSO chargé de faire des propositions visant à réduire le mésusage des médicaments de substitution aux opiacés et à améliorer la prise en charge des patients dépendants.

La CNSP a été notamment interrogée récemment sur la question de la mise en place de la substitution injectable par un médicament en France.

Elle a également proposé de mettre en place un suivi plus étroit de la buprénorphine lors de l'initiation du traitement.

#### Suivi du Plan d'action de l'Assurance maladie sur les TSO / En relation avec l'Assurance maladie

Lors du précédent mandat, la CNSP a proposé une liste de médicaments « sensibles » (les plus sujets à abus et détournement) et dont la prise en charge par l'assurance maladie est subordonnée à l'inscription du nom du pharmacien sur l'ordonnance et, en cas d'usage abusif ou de mésusage, l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie et le patient.

Chaque année, l'Assurance maladie présente aux membres leurs données sur le suivi des traitements de substitution et de dépendance aux opiacés.

#### **- Favoriser le bon usage des médicaments de la douleur**

##### Suivi national des spécialités contenant du tramadol

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. Ce suivi renforcé montre que 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. La CNSP a proposé de modifier les RCP et les notices des spécialités concernées et préconise la diffusion de recommandations sur les modalités de sevrage.

##### Examen des PGR des médicaments antalgiques

La CNSP a examiné plusieurs PGR européens dans le cadre d'une demande d'AMM européenne. Cet examen a porté en particulier sur de nombreux nouveaux stupéfiants antalgiques à base de fentanyl, présentés sous des formes galéniques variées et indiqués dans le traitement des douleurs paroxystiques chez des patients cancéreux.

##### Mise en place de Plans de Gestion du Risque (PGR)

A la demande de la CNSP, l'ANSES a mis en place en lien avec l'Afssaps, le premier plan de gestion de risque pour une spécialité dénommée Confortan. Il s'agit du premier médicament stupéfiant à usage vétérinaire à base de méthadone utilisée comme analgésique chez le chien et le chat. Le circuit de distribution du Confortan a également été sécurisé.

#### **- Favoriser le bon usage des benzodiazépines**

##### - Rapport sur la consommation des benzodiazépines en France

L'Afssaps a rédigé fin 2011 un rapport sur la consommation actuelle des benzodiazépines et son évolution depuis 10 ans grâce, notamment aux données de vente déclarées à l'Afssaps, aux données de remboursement de l'assurance maladie, aux études réalisées sur des populations particulières et aux données issues des différents réseaux de vigilance.

A l'issue de la présentation de ce rapport, la CNSP a proposé plusieurs mesures visant à réduire davantage la consommation des benzodiazépines et à favoriser leur bon usage : extension de la prescription sur ordonnance sécurisée à l'ensemble des benzodiazépines, réduction de la taille des conditionnements, diffusion d'une mise au point destinée aux professionnels de santé et d'une campagne de sensibilisation du grand public et maintien de la surveillance de la consommation des benzodiazépines.

### **D. Prévenir le détournement des médicaments psychoactifs**

#### Restriction des conditions de prescription et de délivrance de médicaments identifiés comme « sensibles »

- Prescription des formes orales de Rivotril® (clonazépam) sur ordonnance sécurisée (*arrêté du 24 août 2011*) et restriction de la prescription initiale aux neurologues et aux pédiatres :

En raison de son usage détourné et de l'émergence de trafic de clonazépam, en particulier avec l'utilisation d'ordonnance étrangère et de sa large utilisation hors-AMM, les formes orales de clonazépam ont été soumises à une partie de la réglementation des stupéfiants. Par ailleurs, depuis le 15 mars 2012, afin de recentrer leur utilisation dans l'indication de l'AMM (épilepsie), ces médicaments font l'objet d'une prescription initiale annuelle d'un neurologue ou d'un pédiatre.

- Prescription des médicaments à base de midazolam administrés par voie orale sur ordonnance sécurisée (*arrêté du 16 avril 2012*)
- Prescription des médicaments à base de tianeptine (Stablon®) sur ordonnance sécurisée et limitation de la durée de prescription et de délivrance à 28 jours (*instruction du dossier en cours*).

#### Levée de l'exonération de la liste I des substances vénéneuses

La CNSP a proposé la levée de l'exonération de la liste I des substances vénéneuses du dextrométhorphan suite à la survenue de cas d'abus avec les médicaments antitussifs contenant ce principe actif chez des adolescents. L'Afssaps a informé les professionnels de santé et les structures au contact des jeunes du potentiel d'abus de ces spécialités et des risques encourus. (*Instruction du dossier en cours*)

#### Recommandations sur les conditions d'utilisation et de gestion des stupéfiants, au cours des essais cliniques »

Sous l'initiative de l'Afssaps, le CEIP de Caen a élaboré des recommandations définissant les conditions d'utilisation et de gestion des substances psychoactives au cours des essais cliniques. Elles sont destinées aux évaluateurs de l'Afssaps et aux industriels. Ces recommandations ont été approuvées par la CNSP.

#### Recommandations galéniques visant à limiter l'abus et l'usage détourné des médicaments psychoactifs

La CNSP a approuvé les 3 recommandations élaborées par le groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement » visant à limiter :

- La soumission chimique ;
- Le détournement de la voie d'administration ;
- Les intoxications accidentelles pédiatriques.

### **E. Demande de réévaluation du rapport bénéfice/risque (B/R) de médicament**

#### Réévaluation du B/R du Stablon® (tianeptine)

Le Stablon® (tianeptine) est un antidépresseur dont la structure est proche de celle de l'amineptine (Survector®). La tianeptine est donc à risque d'abus et de dépendance, ce qui avait motivé en 2004 la mise en place d'une enquête officielle qui avaient fait émerger un certain nombre de signaux. En 2005, plusieurs mesures avaient ainsi été proposées portant principalement la diffusion de mise en garde en cas d'antécédents de pharmacodépendance ou d'alcoolisme. En 2011, la CNSP a demandé la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la tianeptine au vu de nouvelles données concernant le risque de pharmacodépendance. La fréquence du risque d'abus et de pharmacodépendance a été estimée à 1 cas pour 1000 patients traités avec un « nomadisme » médical et/ou pharmaceutique, une consommation élevée de doses journalières, sevrage ou tentative de sevrage difficile.

Au regard de l'ensemble de pharmacovigilance et d'addictovigilance, la Commission d'AMM 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. Ces mesures comprennent notamment le renforcement et la sécurisation des conditions de prescription et de délivrance du Stablon®.

#### Réévaluation du B/R des anticholinergiques antiparkinsoniens à libération immédiate (Artane®)

L'actualisation de l'enquête d'addictovigilance des anticholinergiques parkinsoniens entre 2008/11 confirme l'usage abusif ou détourné des médicaments à base de trihexyphénidyle à libération immédiate. 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. La CNSP a ainsi proposé 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. (*Instruction du dossier en cours*)

### **CONCLUSION**

**La CNSP est composée de membres d'horizons très variés, tous experts dans leur domaine. Elle interagit et collabore très fortement avec toutes les instances nationales, européennes et internationales en charge de la toxicomanie et de l'addiction. Une de ses forces est également de**

s'appuyer sur un réseau très actif, le réseau des CEIP, qui lui apporte une expertise précise, complète et actualisée sur tous les sujets dont elle a à débattre.

Le travail de la Commission est guidé par des considérations de santé publique et de sécurité sanitaire : permettre un accès aux traitements tout en minimisant les risques associés à l'usage des stupéfiants et à la pharmacodépendance, même si, à l'évidence la politique globale de lutte contre la drogue et la toxicomanie intègre d'autres dimensions, notamment sociale, sociétale et de sécurité publique.

La Commission a toujours appuyé et accompagné depuis plus de 10 ans la démarche française de substitution aux opiacés, qui a permis une baisse notable du nombre de décès par overdose, une diminution de la transmission du Sida et une amélioration de la prise en charge sanitaire et sociale des toxicomanes. Mais elle s'est montrée aussi attachée, pour préserver les bénéfices des politiques de substitution aux opiacées, à la limitation du détournement, de l'abus et du mésusage.

Elle contribue dans le même esprit à l'amélioration de la prise en charge de la douleur, au bon usage et à la surveillance des antalgiques stupéfiants

**Il est important de souligner que le travail de la Commission ne pourrait être le même sans l'expertise des CEIP et les outils qu'ils ont développés pour recueillir des données spécifiques sur l'abus et la pharmacodépendance et sans la pertinence et la réflexion de son Président, Michel MALLARET**