



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

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 STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 84^{ème} réunion du 23 juin 2009
Adopté le 1^{er} septembre 2009*

LISTE DES PARTICIPANTS	3
1. DECLARATION DES CONFLITS D'INTERETS	4
2. ADOPTION DU PROCES-VERBAL DE LA REUNION DU 23 AVRIL 2009	4
3. INTERVENTION DE M. MARIMBERT, DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS	4
4. SOUMISSION CHIMIQUE : RESULTATS DE L'ENQUÊTE NATIONALE 2008 ET DE L'ETUDE SUR LES ANALYSES TOXICOLOGIQUES DES PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES DES URGENCES DE L'HÔTEL-DIEU NON EXPLOITES PAR LA JUSTICE.....	6
5. EXAMEN DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE ET DU PGR D'INSTANYL® (FENTANYL).....	12
6. BILAN DU SUIVI DES CAS D'ABUS, DE DEPENDANCE ET D'INTOXICATIONS APRES UN AN DE COMMERCIALISATION DE LA METHADONE GELULE	15
7. INTERET ET LIMITES DES CONTRÔLES URINAIRES DANS L'INITIATION ET LE SUIVI DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES	23
8. BILAN DU DISPOSITIF SINTES	30

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. MELIHAN-CHEININ, représentant le Directeur Général de la Santé,

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

Mme DORLEAC, représentant le Directeur Général de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services

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 (MILDT),

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

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

M. DES MOUTIS, représentant le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens,

Mme ARDITTI, représentant le réseau de Toxicovigilance

- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en pharmacologie : M. MALLARET (Président), M. LAGIER (Vice-Président),

M. BELHADJ-TAHAR (membre suppléant), M. DALLY (membre suppléant), Mme LAPEYRE-MESTRE (membre titulaire), Mme DEBRUYNE (membre suppléant),

- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge des addictions : M. BINDER (membre titulaire), M. BRONNER (membre suppléant), M. DELILE (membre titulaire), Mme GERBAUD (membre titulaire), M. KAMMERER (membre suppléant), M. POLOMENI (membre titulaire),

- En qualité de psychiatre : M. LAQUEILLE (membre titulaire), M. MOREL (membre suppléant),

- En qualité de médecin impliqué dans la prise en charge de la douleur : M. KRAKOWSKI (membre titulaire),

- En qualité de personnalités choisies en raison de leur compétence en médecine légale : M. TURCANT (membre suppléant),

- En qualité de toxicologue analyste : M. PEPIN (membre titulaire),

- En qualité de pharmacien hospitalier : M. BEAUVÉRIE (membre titulaire),

- En qualité de représentant de l'Académie de Médecine : M. QUENEAU (membre titulaire),

- En qualité de représentant de l'Académie de Pharmacie : M. LAMARCHE (membre titulaire),

- En qualité de représentant des organismes représentatifs des fabricants de produits pharmaceutiques : Mme SIBENALER (membre titulaire),

- En qualité de représentant des producteurs de matières premières stupéfiantes ou psychotropes : M. PORTAL.

PARTICIPAIENT À LA RÉUNION

Dans le cadre du point 4 :

Mme SEC, centre correspondant du Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) de Paris

Dans le cadre du point 5 :

Mme GIBAJA, CEIP-A de Nancy
Laboratoires Nycomed

Dans le cadre du point 6 :

M. DE HARO, Centre Anti Poison (CAP) de Marseille

Mme DELEAU, Afssaps

M. FAGOT, Afssaps

Mme MICALLEF, centre associé du CEIP de Marseille

M. VITTECOQ, Président de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Laboratoires Bouchara

Dans le cadre du point 8 :

M. LAHAIE, OFDT

SECRÉTARIAT DE LA COMMISSION

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

ÉTAIENT EXCUSÉS

M. JULIEN, représentant le Directeur des Sports,
Mme MOUCHEL, représentant le Directeur des affaires criminelles et des grâces,
Mme GUILLEMER, représentant la Directrice Générale de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments,
Mme MATHURIN, représentant le Directeur de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins,
Mme STOROGENKO, représentant le Directeur général de l'Action sociale,
Mme LAINÉ-CESSAC, Vice-présidente de la Commission nationale de pharmacovigilance.
M. BEAUGRAND, Mme BUREL, M. ROBERT

1. DECLARATION DES CONFLITS D'INTERETS

Des situations de conflits d'intérêts importants concernant les points à l'ordre du jour (points 5 et 6) ont été déclarées et évaluées préalablement à la séance.

Dans le cadre du point 5, M. Krakowski, ne participera pas au vote relatif à l'examen par la Commission des conditions de prescription et de délivrance, ainsi que du PGR d'Instanyl® (fentanyl), en raison de sa qualité d'investigateur principal d'études concernant des médicaments concurrents du médicament évalué. Toutefois, c'est en raison de sa qualification comme médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur, que M. Krakowski a été choisi comme membre de la CNSP. A ce titre, la CNSP souhaite à l'unanimité des membres présents qu'il puisse être entendu comme expert référent pour le sujet examiné, sans participer aux délibérations et au vote.

Dans le cadre du point 6, M. Beauverie, Mme Gerbaud et M. Laqueille, ne participeront pas au vote relatif au bilan du suivi des cas d'abus, de dépendance et d'intoxications après un an de commercialisation de la méthadone gélule : M. Beauverie, en raison de sa qualité d'investigateur principal d'une étude sur l'injectabilité des formes sèches de méthadone, Mme Gerbaud, en raison de sa qualité d'investigateur principal d'une étude concernant un médicament concurrent de la méthadone, M. Laqueille, en raison de sa qualité de coordonateur d'une étude concernant la méthadone et de la rédaction d'un rapport d'expertise pour le dossier de demande d'AMM. Cependant, en raison de leur expertise sur le sujet examiné, la CNSP a souhaité à l'unanimité des membres présents les entendre comme experts, sans participer aux délibérations et au vote.

M. Beauverie, M. Laqueille, Mme Gerbaud et M. Krakowski ne manifestent aucun désaccord avec ces décisions. M. Beauverie signale toutefois que pour le même sujet, il avait été auparavant constaté un conflit d'intérêts mineur. Et que pour son travail, il n'a pas souhaité être défrayé, sous quelque forme que ce soit, pour s'assurer de pouvoir remplir son mandat.

Il souhaite également attirer l'attention sur la situation délicate dans laquelle se trouvent les experts et les membres des Commissions de l'Afssaps. Il indique que l'employeur public est dans l'impossibilité de prendre en charge le coût des congrès auxquels il est pourtant essentiel qu'ils participent pour maintenir leur niveau d'expertise. Actuellement, ils n'ont pas d'autres choix que de faire appel à un financement par un laboratoire. Afin de répondre aux exigences de l'Afssaps dans la prévention des conflits d'intérêts, il souhaiterait que l'Afssaps prévoie un budget de formation médicale continue pour ces experts. M. Kammerer souligne le problème de la formation médicale continue qu'il estime particulièrement important chez les professionnels exerçant en libéral.

2. ADOPTION DU PROCES-VERBAL DE LA REUNION DU 23 AVRIL 2009

Le compte-rendu de la réunion du 23 avril 2009 est adopté sans modification à l'unanimité des membres présents.

3. INTERVENTION DE M. MARIMBERT, DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS

A l'occasion de la dernière réunion de cette mandature, Monsieur Marimbert a souhaité remercier tous les membres de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes pour leur investissement. Il remercie tout particulièrement Michel Mallaret, dont les qualités humaines et le professionnalisme ont permis de rendre cette mandature particulièrement active.

La Commission a gardé tout son rôle dans le domaine de la prise en charge et des traitements de l'addiction. Elle a toujours agi en complémentarité avec les autres instances actrices sur ces sujets. Monsieur Marimbert souligne quelques faits marquants et notamment, l'évaluation de la demande

d'autorisation de mise sur le marché de la méthadone gélule et le suivi de son utilisation et la gestion des risques liés à la buprénorphine.

Le travail effectué sur la soumission chimique a également connu un aboutissement important avec la réunion organisée lors de la Présidence française et la création du groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments ».

Tout au long de son mandat, la Commission a été amenée à proposer des mesures pour prendre en compte les risques de santé publique des nouveaux produits psychoactifs.

Enfin, la Commission a suivi la politique de transparence de l'Afssaps avec la mise en ligne des comptes-rendus des commissions.

4. SOUMISSION CHIMIQUE : RESULTATS DE L'ENQUÊTE NATIONALE 2008 ET DE L'ETUDE SUR LES ANALYSES TOXICOLOGIQUES DES PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES DES URGENCES DE L'HÔTEL-DIEU NON EXPLOITES PAR LA JUSTICE

En 2003, l'Afssaps a mis en place une enquête prospective annuelle afin de disposer de données sur les cas de soumission chimique en France permettant notamment d'identifier les substances utilisées.

I- Résultats de l'enquête nationale 2008

La **soumission chimique** se définit comme l'administration à des fins criminelles (viol, acte de pédophilie) ou délictuelles (violence volontaire, vol) de substances psychoactives, à l'insu de la victime ou sous la menace.

1. Objectifs

L'enquête sur la soumission chimique vise à identifier les substances en cause, évaluer leurs effets et définir les contextes des agressions et les *modus operandi* des agresseurs. Les résultats obtenus peuvent permettre notamment de réaliser des messages de prévention adaptés et actualisés à destination des professionnels de santé et du grand public. Ils doivent également conduire à la modification de la composition des médicaments utilisés ou pouvant l'être afin de limiter leur usage criminel.

2. Méthode

Le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP) est chargé du recueil et de l'évaluation des cas. Cette surveillance est effectuée en collaboration avec les acteurs impliqués dans la prise en charge des victimes de soumission chimique (les services hospitaliers, notamment les urgences médicales et médico-judiciaires, les laboratoires d'analyses toxicologiques, les Centres régionaux de Pharmacovigilance et les Centres antipoison). Le CEIP de Paris centralise et évalue les données recueillies.

Outre l'administration d'une substance à l'insu de la victime ou sous la menace, trois critères caractérisent également un cas de soumission chimique :

- une agression ou une tentative d'agression signalée ou suspectée ;
- l'utilisation d'une substance psychoactive identifiée ou suspectée ;
- des données cliniques et une chronologie des faits compatibles avec la pharmacologie de la substance utilisée.

Ces critères permettent ainsi de déterminer 2 niveaux d'imputabilité en fonction du degré de documentation des cas notifiés :

✓ **Imputabilité « vraisemblable »**

Dans cette catégorie, 3 critères doivent être réunis :

- l'agression ou la tentative d'agression sont documentées (dépôt de plainte ou témoignage) ;
- et une substance psychoactive n'appartenant pas au traitement de la victime a été identifiée par une méthode chromatographique fiable ;
- et les données cliniques et la chronologie sont compatibles avec la pharmacologie de la substance identifiée.

Le cas échéant, l'aveu ou la condamnation de l'auteur des faits consolidera le cas.

✓ **Imputabilité « possible »**

La documentation moins complète de ces cas ne permet pas d'avoir un niveau de preuve important pour les 3 critères :

- L'agression ou la tentative d'agression sont suspectées ;
- Ou le dossier clinique est insuffisant ;
- Ou la toxicologie est insuffisante car :
 - ~ les analyses toxicologiques ont été effectuées par une méthode immunochimique,
 - ~ les analyses toxicologiques sont incomplètes ou non pertinentes,
 - ~ les résultats des analyses toxicologiques sont négatifs, en raison notamment de leur réalisation tardive après les faits,
 - ~ aucune analyse n'a été effectuée.

L'analyse des notifications a conduit également à l'identification de cas de **vulnérabilité chimique**. Les victimes ont alors consommé *volontairement* des substances psychoactives médicamenteuses ou non (alcool, cannabis ...) qui les ont rendues plus vulnérables à une agression (agression sexuelle, vol ou violence). Ces cas de vulnérabilité chimique sont classés en 3 catégories :

- consommation volontaire de médicaments qu'il s'agisse du traitement habituel de la victime ou d'un usage détourné ;
- consommation volontaire de substances non médicamenteuses ;
- consommation volontaire de médicaments et de substances non médicamenteuses.

3. Résultats de l'enquête nationale pour l'année 2008 (enquête n°4)

En 2008, 246 observations ont été recueillies. Elles proviennent de laboratoires d'analyses toxicologiques (103 soit 42%), des Urgences médico-judiciaires d'Ile de France (48 soit 20%), de structures hospitalières (42 soit 17%), de victimes (28 soit 11%), de services de médecine légale (18 soit 7%), de médecins libéraux (5 soit 2%), d'autres professionnels de santé (1) ou de structures judiciaires (1).

Parmi ces 246 notifications, 154 (63%) sont des cas de **soumission chimique**, 38 (15%) des cas de **vulnérabilité chimique** et 53 (22%) ont été exclues de l'étude car elles n'ont pas été suffisamment documentées ou sans rapport avec la soumission ou la vulnérabilité chimique.

□ Cas de soumission chimique : 154 cas (63%)

a. Cas vraisemblables de soumission chimique : 43 cas (17%)

✓ Cas concernant des adultes : 38 cas

Les victimes, âgées en moyenne de 35,3 ans (15-79 ans), sont majoritairement des femmes (26 femmes et 12 hommes).

Dans 20 cas, la victime ne rapporte aucune consommation habituelle de substances psychoactives. Dans 11 cas, elles prenaient un traitement psychotrope susceptible d'accroître les effets des substances utilisées par l'agresseur. Dans 22 cas, elles ont signalé avoir fait usage d'alcool (19 cas), de cannabis (2 cas) ou de cocaïne (1 cas). Aucune information n'est précisée dans un cas.

Les agressions rapportées en 2008 sont des agressions sexuelles (15 cas dont 2 cas associés à un vol), un vol (3 cas), une sédation (2 cas) et un détournement d'héritage (1 cas). Dans 17 cas, il y a eu une tentative de soumission chimique.

Les faits ont fait l'objet d'un dépôt de plainte dans 26 cas. Cette information n'est pas connue dans les autres cas.

✓ Cas concernant des enfants (≤ 15 ans) : 5 cas

Les faits rapportés par les victimes, 5 garçons âgés 7, 8, 12 et 13 ans, sont une maltraitance (2 cas) ou une tentative d'agression (3 cas). Quand cela est signalé (2 cas), l'auteur des faits est connu de la victime (connaissance de la famille).

Aucun dépôt de plainte n'a été réalisé dans 2 cas. L'information n'est pas précisée dans 3 cas.

✓ Substances identifiées

L'identification des substances a été réalisée dans divers milieux biologiques : sang (29 cas), urines (32 cas) et cheveux (5 cas) ainsi que sur un aliment.

Comme dans les enquêtes précédentes, les substances ainsi identifiées sont le plus fréquemment des médicaments appartenant à la famille des benzodiazépines et apparentés (31 mentions chez 27 victimes), avec une prédominance du clonazépam (12 cas), suivi du bromazépam (7 cas).

Les autres substances identifiées sont notamment des antihistaminiques H1 indiqués dans l'insomnie, des antalgiques et des neuroleptiques. Comme en 2007, l'utilisation d'anesthésiques, et en particulier de GHB n'est pas retrouvée (1 cas avait été retrouvé en 2006, 6 en 2005). Les substances non médicamenteuses identifiées sont le cannabis (6 cas), la cocaïne (2 cas), l'alcool (1 cas) et un hydrocarbure (1cas).

b. Cas possibles de soumission chimique : 111 cas (45%)

Les victimes, âgées en moyenne de 28,8 ans (12-69 ans), sont majoritairement des femmes (81).

Les agressions rapportées sont des agressions sexuelles (56 cas), des vols (20 cas) ou un enlèvement (1 cas). Dans 37 cas, il y a eu une tentative d'agression.

Les faits ont donné lieu à un dépôt de plainte dans 55 cas. Dans 10 cas, aucune plainte n'a été déposée. L'information n'est pas connue pour les 46 autres dossiers.

Ces cas sont classés comme « possible » en raison : de l'absence d'analyses toxicologiques (32 cas) ; de résultats négatifs (21 cas) ou non interprétables (5 cas), de l'utilisation de techniques analytiques immunochimiques (19 cas) ou encore de données cliniques insuffisantes (16 cas) et de données cliniques et toxicologiques insuffisantes (18 cas).

❑ **Cas de vulnérabilité chimique: 38 cas (15%)**

✓ **Consommation volontaire de médicaments : 2 cas**

Les victimes sont 2 femmes, âgées de 16 et 33 ans se plaignant respectivement d'une agression sexuelle et d'une manipulation psychique. Les substances retrouvées, des benzodiazépines, faisaient partie de leur traitement habituel. Aucune autre substance n'a été identifiée.

✓ **Consommation volontaire de substances non médicamenteuses : 24 cas**

Dans la majorité des cas, les victimes sont des femmes jeunes (20 cas) dont l'âge moyen est de 21,2 ans (14-37 ans). Quatre sont mineures.

Les agressions, le plus souvent sexuelles (16 cas dont 1 cas associé à un vol), ou les tentatives d'agression (7 cas) sont survenues dans un lieu festif (10 cas) ou au domicile (7 cas).

Un dépôt de plainte a été enregistré dans 16 cas. Dans les autres cas, l'information n'est pas précisée.

Les substances principalement retrouvées étaient l'alcool (22 cas), le cannabis (12 cas) et la cocaïne (2 cas). L'alcool est associé au cannabis dans 11 cas.

✓ **Consommation volontaire de médicaments et de substances non médicamenteuses : 12 cas**

Il s'agit de 9 femmes et 3 hommes, âgés en moyenne de 31,1 ans (20-53 ans), prenant des médicaments psychoactifs, en particulier des anxiolytiques et des antidépresseurs dans le cadre d'un traitement médical. Elles ont été victimes d'une agression sexuelle dans 10 cas et d'un vol dans 2 cas, après avoir consommé de l'alcool (12 cas) ou des stupéfiants (cocaïne : 2 cas ; cannabis : 1 cas ; amphétamine : 1 cas ; ecstasy : 1 cas). Un dépôt de plainte a été signalé dans 11 cas.

Cas exclus : 54 cas (22%)

Cinquante quatre dossiers ont été exclus en raison d'une absence de documentation (13 cas) ou de l'absence de confirmation de soumission ou de vulnérabilité chimique (41 cas).

Ils concernent 42 femmes et 12 hommes, âgés de 26,8 ans en moyenne. Une plainte a été déposée dans 17 cas.

Conclusion

Le nombre total de cas notifiés en 2008 est en légère augmentation par rapport à 2007. Cependant, après évaluation de ces dossiers, on observe une baisse du nombre de cas vraisemblables de soumission chimique et une forte augmentation des cas possibles. Ceci s'explique par la hausse du nombre des cas dont les analyses toxicologiques ne sont pas probantes (négatives, non effectuées ou réalisées par des méthodes immunochimiques). Le nombre de cas de vulnérabilité chimique est stable, les dossiers exclus sont moins nombreux.

En 2008, comme dans les années précédentes, l'enquête montre que les femmes sont les principales victimes de soumission chimique, le plus souvent à des fins d'agression sexuelle.

Les benzodiazépines, en particulier le clonazépam, restent les substances les plus fréquemment retrouvées dans les cas de soumission chimique.

La consommation d'alcool est très majoritairement mise en cause dans les cas de vulnérabilité chimique. Elle augmente encore cette année (89% des cas contre 78% dans l'enquête précédente) alors que celle de cannabis semble diminuer légèrement (34% contre 39%). Il est important de noter que la consommation volontaire d'alcool et de cannabis est un facteur important de vulnérabilité et accentue les effets sédatifs et désinhibiteurs des substances administrées par l'agresseur.

II- Résultats de l'étude sur les analyses toxicologiques des prélèvements biologiques réalisés par les urgences de l'Hôtel-Dieu (Paris) et non exploités par la Justice

Comme le montrent les résultats de l'enquête nationale sur la soumission chimique, la réalisation d'analyses toxicologiques est essentielle à la caractérisation d'un cas. Il est indispensable que ces analyses fassent appel à des techniques chromatographiques qui sont les seules qui soient suffisamment sensibles et spécifiques et qui permettent l'identification des substances.

Après un épisode d'amnésie ou tout autre symptôme faisant suspecter une soumission chimique, les victimes peuvent être examinées soit sur réquisition judiciaire aux urgences médico-judiciaires (UMJ), soit aux urgences générales lorsque la victime ne porte pas plainte.

Des prélèvements sanguins et urinaires sont réalisés en double : une partie est utilisée pour faire une première analyse immunochimique permettant d'identifier les classes de substances les plus courantes ; l'autre partie est conservée au congélateur dans l'attente d'une analyse chromatographique complémentaire qui permet l'identification précise des molécules et éventuellement de déterminer leurs concentrations dans les liquides biologiques. Dans le cas d'une prise en charge aux urgences générales, le médecin peut inciter la victime à porter plainte au vu de l'examen clinique et des premiers résultats des analyses toxicologiques immunochimiques.

La réalisation des analyses chromatographiques complémentaires est décidée par l'autorité judiciaire. Dans certains cas, les dossiers peuvent être classés sans suite (auteur non identifié, infraction non établie...) ; dans d'autres cas, la victime ne souhaite pas porter plainte ou ne souhaite pas assumer le coût des analyses complémentaires qui ne sont pas prise en charge par l'Assurance Maladie. Les prélèvements biologiques conservatoires ne sont alors pas exploités. La réalité d'une soumission chimique ne peut pas pour autant être exclue.

1. Objectif

Le centre correspondant du CEIP de Paris implanté au sein des Urgences Médico-Judiciaires (UMJ) de l'Hôtel-Dieu a réalisé une étude dont l'objectif était de mettre en évidence, par analyse chromatographique, des cas de soumission chimique parmi les victimes potentielles pour lesquelles seules des analyses par immunochimie avaient été réalisées.

2. Méthode

Dans cette étude menée entre septembre 2007 et septembre 2008, ont été inclus 20 cas survenus entre 2005 et 2006 dont l'histoire clinique évoque une soumission chimique et pour lesquels l'analyse toxicologique s'est limitée à l'immunochimie soit du fait d'un classement sans suite par le parquet (victime ayant déposé plainte), soit pour des raisons de coût de prise en charge (victime n'ayant pas déposé plainte). A chaque dossier correspondent 2 prélèvements (1 tube de sang et 1 tube d'urine) qui ont été adressés au laboratoire de toxicologie de l'hôpital Lariboisière pour analyse par chromatographie [CPG/SM (chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse) ou CLHP (chromatographie liquide de haute performance) couplée à un détecteur à barrette de diode]. Les résultats des analyses ont été transmis au médecin prescripteur et intégrés au dossier médical. Des courriers ont ensuite été envoyés aux victimes les invitant à consulter le médecin qui les a pris en charge pour avoir connaissance des résultats des analyses.

3. Résultats

Les 20 dossiers inclus concernent 5 victimes examinées aux urgences générales sans dépôt de plainte et 15 victimes examinées aux UMJ suite à un dépôt de plainte.

a. Victimes examinées aux UMJ

Il s'agit de 10 femmes et 5 hommes, âgés en moyenne de 33 ans (17-76 ans). Les prélèvements ont été effectués en moyenne 52 heures après les faits (17-144 h).

L'agression ayant motivé leur prise en charge est un vol (4 cas) ou une agression sexuelle (8 cas). Le motif est inconnu dans 3 cas.

L'agresseur est un homme inconnu (4 cas), un homme connu (1 cas), le fait de plusieurs personnes (3 cas) ou n'est pas identifié (6 cas).

Une consommation d'alcool est rapportée dans 7 cas. Les analyses par immunochimie ont mis en évidence la présence de cannabis dans 4 cas, de cocaïne dans 1 cas et de benzodiazépines dans 1 cas. Dans 9 cas, aucune substance n'a été retrouvée.

Parmi ces 9 cas, les analyses par méthodes chromatographiques ont permis d'identifier la présence de médicaments psychoactifs dans 4 dossiers, de cannabis dans 1 cas, d'alcool dans 2 cas. Dans 2 cas, les analyses sont restées négatives.

Dans les autres dossiers, les analyses complémentaires ont permis d'identifier la benzodiazépine utilisée (1 cas), de confirmer la consommation de cannabis ou de cocaïne et de mettre en évidence des substances psychoactives médicamenteuses (2 cas) .

b. Victimes examinées aux urgences générales

Il s'agit de 2 femmes et 3 hommes, âgés en moyenne de 30 ans (19-32 ans). Les prélèvements ont été effectués en moyenne 32 heures après les faits (4-120 h).

Les agressions signalées sont un vol dans 2 cas, inconnues dans 3 cas. L'agresseur est non identifié dans 3 cas, un homme inconnu dans 2 cas.

Une consommation d'alcool est notifiée dans la totalité des dossiers. Les analyses immunochimiques étaient négatives dans 1 cas. Les analyses par chromatographie ont confirmé ce résultat. Pour 3 dossiers, les analyses complémentaires n'ont retrouvé aucune substance. Dans 1 cas, elles ont permis d'identifier les benzodiazépines mises en évidence par immunochimie.

4. Discussion

Dans 40% des dossiers de victimes examinées après un dépôt de plainte, les analyses par chromatographie permettent d'identifier des substances qui n'avaient pas été détectées par immunochimie. Cela montre que les analyses toxicologiques par immunochimie sont insuffisantes.

Les victimes examinées aux urgences sont vues plus précocement mais les signes cliniques sont moins évocateurs d'une soumission chimique car, souvent liés à une importante consommation d'alcool. L'étude de ces dossiers a été moins contributive : dossiers moins bien identifiés, contexte plus flou, interrogatoire moins fiable et diagnostic plus difficile. Il apparaît nécessaire de former les urgentistes pour améliorer le repérage des cas de soumission chimique.

Les analyses complémentaires ayant été réalisées après un délai important de 2 à 3 ans par rapport aux faits, la dégradation dans les milieux biologiques a probablement conduit à une diminution de la sensibilité des analyses.

Par ailleurs, les données rétrospectives manquent de documentation sur les traitements pris avant les faits.

Les victimes dont les résultats semblaient apporter des éléments nouveaux ont été contactées par courrier.

5. Conclusion

Les prélèvements biologiques d'une victime examinée après un dépôt de plainte dans un contexte de soumission chimique doivent être analysés par des méthodes chromatographiques. Ces analyses sont essentielles et devraient être systématiques.

Les dossiers pouvant faire l'objet d'investigation poussée doivent être documentés et sélectionnés sur des critères de suspicion de soumission chimique qui restent à préciser.

En revanche, les résultats de l'étude ne semblent pas en faveur de la généralisation de l'accès aux techniques chromatographiques dans le cas d'une prise en charge par les urgences générales. Il est préférable d'encourager un dépôt de plainte pour les cas les plus suspects.

La décision de réaliser les analyses chromatographiques incombe au magistrat et/ou à l'officier de police judiciaire en charge de l'enquête. Il paraît nécessaire de sensibiliser les autorités judiciaires sur les limites de l'immunochimie dont les résultats peuvent être faussement négatifs.

Commentaires et avis de la Commission

Cette année, le nombre de cas de soumission chimique classés comme « vraisemblables » a sensiblement diminué au profit des cas « possibles ». Cette baisse semble s'expliquer par une moins bonne documentation des données toxicologiques qui constituent l'un des 3 critères d'imputabilité des cas. Depuis les premières enquêtes réalisées sur la soumission chimique, l'imputabilité des cas a toujours été sujette à discussion. Les critères actuels étant très restrictifs, les cas doivent être très documentés pour être considérés comme des cas de soumission chimique vraisemblable. Plusieurs membres s'interrogent sur la possibilité de définir également des critères cliniques qui permettraient d'affiner la grille d'imputabilité.

Cependant, l'enquête nationale sur la soumission chimique vise principalement à identifier les substances utilisées. Comme le confirme l'étude réalisée par les UMJ de l'Hôtel-Dieu à Paris, la réalisation d'analyses toxicologiques selon des techniques fiables et sensibles est essentielle à l'identification des substances dans les milieux biologiques des victimes.

Depuis sa mise en place, l'enquête nationale sur la soumission chimique a mis en exergue les produits utilisés, qui sont le plus souvent des médicaments. Afin de prendre en compte ces données, l'Afssaps a créé, en novembre 2007, un groupe de travail chargé d'élaborer des recommandations galéniques visant à limiter le risque de détournement des médicaments psychoactifs identifiés comme « sensibles » et d'évaluer ce risque pour des médicaments commercialisés ou en cours de développement. Ce groupe a travaillé en premier lieu sur les recommandations pour limiter le risque de soumission chimique. Les recommandations françaises doivent être également présentées et validées au niveau européen par l'Agence européenne du médicament. Le 20 mars 2009, l'initiative française a été confortée par la Commission des Stupéfiants de l'ONU puisqu'elle a adopté une résolution franco-argentine invitant les industriels à mettre au point des formulations galéniques limitant le risque d'usage détourné des médicaments à des fins de soumission chimique.

La Commission souhaite que lui soit présentée l'évolution des substances retrouvées depuis le début des enquêtes.

La Commission recommande de reconduire l'enquête nationale afin de surveiller les produits utilisés.

5. EXAMEN DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE ET DU PLAN DE GESTION DES RISQUES (PGR) D'INSTANYL® (FENTANYL)

En janvier 2008, les laboratoires Nycomed ont déposé une demande d'AMM dans le cadre d'une procédure centralisée pour la spécialité Instanyl® (*Rapporteur : France et Co-rapporteur: Allemagne*).

Il s'agit d'une nouvelle forme galénique de fentanyl, présentée sous la forme d'un spray nasal et indiquée dans le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Au niveau national, l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'Instanyl® a été examinée par la CNSP du 21 février 2008. La CNSP avait considéré que le conditionnement proposé n'était pas suffisamment sécurisé, ni pour le patient, ni pour l'entourage.

Voir Addendum au compte-rendu de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 21 février 2008 :

« *Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'Instanyl® (spray nasal) »*

Au niveau européen, la France et l'Allemagne ont formulé plusieurs objections majeures, en particulier sur la présentation et la sécurisation du dispositif. Le Laboratoire a, en conséquence, modifié le dispositif afin de réduire le volume résiduel et développer un conditionnement secondaire résistant aux manipulations des enfants (« child-proof »).

L'EMA a donné un avis positif pour l'octroi de l'AMM d'Instanyl®, le 23 avril 2009.

Addendum : la Commission européenne a octroyé l'AMM le 20 juillet 2009.

Les conditions de prescription et de délivrance sont de compétence nationale, ainsi que la mise en oeuvre du Plan de Gestion des Risques au niveau national, et sont donc examinées par la CNSP.

1. Présentation du rapporteur

Instanyl® est un dispositif de spray nasal de citrate de fentanyl, adapté au traitement des ADP chez les patients cancéreux, à la fois pour sa facilité d'utilisation et pour sa rapidité d'action en comparaison des autres spécialités à base de fentanyl utilisées actuellement dans cette indication. C'est, par ailleurs, une alternative aux formes buccales de fentanyl, attendues par les cliniciens en particulier pour les patients présentant des lésions de la bouche.

Le dispositif délivre des bouffées de 100 µl contenant, selon la concentration en fentanyl, 50, 100 ou 200 µg de fentanyl.

Le laboratoire a identifié plusieurs risques potentiels qui devraient être limités par l'application du PGR.

Ces risques sont :

- le risque toxique par administration accidentelle, en particulier chez les enfants mais aussi chez des sujets naïfs d'opiacés,
- un risque d'abus, mésusage ou détournement de la spécialité du fait du potentiel d'abus et de dépendance majeur du fentanyl,
- un risque de prescription hors AMM, déjà rapporté pour d'autres spécialités à base de fentanyl (différentes enquêtes menées par le réseau des CEIP ont montré des taux de prescription hors AMM de 30 à 40% pour des spécialités à base de fentanyl indiquées normalement dans le seul traitement des ADP).

Le laboratoire s'est engagé à ne commercialiser en France que les flacons contenant 10 doses. Les doses résiduelles après administration des 10 doses sont de 0,4 ; 0,8 et 1,6 mg pour les concentrations respectives en fentanyl de 0,5 mg/ml ; 1 mg/ml et 2 mg/ml.

Deux de ces quantités résiduelles avoisinent donc la dose létale du fentanyl par voie intra-veineuse estimée, selon les auteurs, entre 1 et 2 mg pour un sujet naïf de 70 kg.

Concernant les risques inhérents au dispositif sans compteur de doses intégré ni de système de blocage en fin d'utilisation, le laboratoire a développé un conditionnement secondaire sécurisé pour les enfants, sur lequel le patient peut comptabiliser les doses administrées. La notice fait par ailleurs mention d'un retour obligatoire à la pharmacie des sprays usagés ou non utilisés.

Certaines mesures permettant de minimiser plus fortement les risques inhérents au dispositif ne sont cependant pas encore mises en oeuvre mais à l'étude. Le laboratoire s'est ainsi engagé auprès de l'Agence européenne du Médicament à développer des présentations supplémentaires : une présentation mono-dose, utile pour la titration, et une présentation multi-doses disposant d'un compteur de doses avec un système de période réfractaire.

Le rapporteur souligne qu'un système de verrouillage sur le dispositif lui-même pourrait être envisagé pour augmenter la sécurité vis-à-vis des enfants. En effet, les enquêtes montrent que seule la sécurisation du conditionnement primaire semble être véritablement efficace pour diminuer les risques d'intoxication accidentelle chez les enfants.

2. Présentation du Laboratoire

Le Laboratoire précise que l'AMM devrait être délivrée par la Commission européenne en juillet 2009.

Le laboratoire propose les conditions de prescription et de délivrance suivantes :

- Prescription initiale hospitalière d'une validité de trois mois,
- Limitation de la durée de prescription à 28 jours et un fractionnement de la délivrance à 7 jours sauf mention expresse du prescripteur.

En outre, le laboratoire s'engage à ne commercialiser en France que la présentation en flacon de 10 doses.

Les conditions proposées pourraient faire l'objet d'un bilan à un an et être revues lors de la commercialisation de la présentation monodose et des présentations multidoses avec dispositif d'administration sécurisé.

Concernant le Plan de Gestion des Risques (PGR), le laboratoire va mettre en place une étude d'utilisation dans 6 à 7 pays européens dont la France afin de collecter des informations sur le profil des utilisateurs d'Instanyl®. Une enquête de surveillance sera également menée dans deux pays européens afin d'identifier des signaux précoces d'occurrence inattendue dont, notamment, ceux liés à l'utilisation abusive ou détournée et à des surdosages d'Instanyl®.

Parmi les mesures de minimisation de risque, le laboratoire prévoit de communiquer aux professionnels de santé des documents visant à promouvoir le bon usage du médicament, en aidant à la prescription et à la délivrance et à la manipulation d'Instanyl® ainsi qu'à la prise en charge des patients. Des documents éducatifs seront également mis à disposition des patients, ainsi qu'un carnet de liaison médecin/pharmacien/patient. Enfin, une lettre d'information sera diffusée aux pharmaciens et aux médecins généralistes, oncologues, anesthésistes, médecins de soins palliatifs, professionnels de santé exerçant dans les centres de prise en charge du cancer.

3. Commentaires de la CNSP

La CNSP souligne les risques importants présentés par cette forme inhalée de fentanyl et rappelle la nécessité et les engagements du laboratoire à développer une présentation sécurisée de l'inhalateur (avec compteur de doses et système de blocage des doses avec période réfractaire) et une présentation monodose. En effet, les risques majeurs concernent en premier lieu l'inhalation éventuelle par des enfants ou des sujets naïfs de tout traitement morphinique.

La CNSP s'interroge sur l'efficacité du conditionnement secondaire « Child-proof » sur la réduction du risque d'intoxication chez l'Enfant et souhaite savoir comment le laboratoire envisage la mise systématique des flacons dans ce conditionnement sécurisé, recommandée après chaque utilisation. Le laboratoire rappelle que les patients seront sensibilisés par le bais du matériel éducatif qui leur est destiné et qui souligne ce risque. Il rappelle également que les patients sont déjà sous opioïdes et sont déjà sensibilisés pour ce risque.

La CNSP se montre partagée sur la proposition du laboratoire de soumettre ce médicament à une prescription initiale hospitalière de 3 mois dans l'attente de la mise à disposition d'une présentation sécurisée. En effet, cette mesure ne permettra pas *in fine* de réduire le risque accidentel. En outre, pour certains malades qui ont des difficultés à se déplacer, compte tenu de leur état de santé, cette restriction de prescription serait un handicap.

Il est précisé que le Groupe « Conditions de Prescription et de Délivrance » du 18 mai 2009, rattaché à la Commission d'AMM, a proposé d'appliquer les mêmes conditions de prescription et de délivrance que pour les autres médicaments à base de fentanyl possédant la même indication.

4. Avis de la CNSP

En ce qui concerne la proposition du laboratoire de mettre Instanyl® en médicament de prescription initiale hospitalière d'une validité de trois mois, 8 membres de la Commission ont voté pour, 7 membres ont voté contre estimant qu'une telle restriction de prescription n'est pas adaptée pour minimiser les risques d'intoxication et 4 membres se sont abstenus.

La Commission privilégie ainsi l'application des mêmes conditions de prescription et de délivrance que celles actuellement en vigueur pour les autres spécialités à base de fentanyl possédant la même indication (comprimés avec applicateur buccal, comprimés sublinguaux et comprimés gingivaux), essentiellement du fait de la similarité de leurs indications thérapeutiques et des modalités d'instauration et de suivi de ces traitements.

Compte tenu de ce qui précède, la CNSP propose pour Instanyl® l'application des conditions de prescription et de délivrances suivantes :

- Stupéfiant
- Prescription sur une ordonnance conforme à l'arrêté du 31 mars 1999 (ordonnance dite « sécurisée »)
- Durée maximale de prescription limitée à 28 jours
- Délivrance limitée à 7 jours.

Compte tenu des risques liés à cette nouvelle forme pharmaceutique et de la toxicité du fentanyl, la CNSP demande qu'une surveillance étroite de cette spécialité soit réalisée et qu'un bilan à un an lui soit présenté.

6. BILAN DU SUIVI DES CAS D'ABUS, DE DEPENDANCE ET D'INTOXICATIONS APRES UN AN DE COMMERCIALISATION DE LA METHADONE GELULE

Contexte

Le chlorhydrate de méthadone est disponible en tant que traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés, en France depuis 1995, sous la forme de sirop (5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg et 60 mg).

L'Afssaps a octroyé en septembre 2007 une AMM pour une forme gélule. Cette forme sèche est commercialisée depuis la mi-avril 2008, sous les dosages suivants : 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg.

Cette forme permet de rendre la méthadone plus facile d'utilisation que la forme sirop avec une meilleure acceptabilité pour le patient. De plus, contrairement au sirop, la gélule n'a pas d'excipients à effet notoire, tels que l'alcool et le saccharose. Enfin, la mise à disposition d'un faible dosage peut faciliter le sevrage progressif des patients substitués.

Toutefois, compte tenu, d'une part, de la toxicité et de la marge thérapeutique étroite de la méthadone et d'autre part, des risques majorés avec cette nouvelle forme sèche (trafic, injection intraveineuse et intoxication accidentelle chez l'Enfant), l'Afssaps a restreint son accès aux patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment d'un point de vue médical et des conduites addictives. L'Afssaps a également demandé au laboratoire de mettre en place un Plan de Gestion des Risques (PGR) national spécifique.

Ce PGR, validé par l'Afssaps, comprend :

- un plan de minimisation des risques. La formulation galénique qui assure une gélification rapide du contenu de la gélule au contact de l'eau, limite le risque d'injection intraveineuse ; le blister sécurisé dit « childproof » minimise le risque d'ingestion accidentelle par un enfant ; l'encadrement strict de la prescription limite le risque de détournement. Ce plan comporte également des actions de communication à destination des professionnels de santé et des patients concernés.
- un plan de surveillance de pharmacovigilance et d'addictovigilance renforcé. Il s'appuie sur un dispositif spécifique d'alerte associant des intervenants de structures spécialisées et conduisant à l'élaboration de bilans mensuels, quantitatifs et qualitatifs, destinés à l'Afssaps.

L'Afssaps a également mis en place un suivi national d'addictovigilance, de pharmacovigilance et de toxicovigilance en s'appuyant sur les réseaux des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP), des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et des Centres antipoison et de toxicovigilance (CAP-TV), en concertation avec l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS).

De plus, un arrêté du 1^{er} avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale, prévoit l'inscription du nom du pharmacien sur l'ordonnance ainsi que la mise en place systématique d'un protocole de soins entre le patient, son médecin traitant et le médecin conseil de l'Assurance Maladie pour tout traitement par la méthadone gélule.

Enfin, à la demande de la Commission d'AMM, le laboratoire s'est engagé à mettre en place dès la commercialisation de la gélule, une étude observationnelle prospective visant à évaluer le passage de la méthadone sirop à la méthadone gélule chez une cohorte de patients suivis en médecine générale.

Comme demandé conjointement par la CNSP et la Commission d'AMM, les trois réseaux de vigilance et le Laboratoire présentent le bilan du suivi national post-AMM, après un an de commercialisation de la gélule, ainsi que les résultats intermédiaires de l'étude observationnelle.

1. Bilan à un an du suivi national par les trois réseaux de vigilance

Le suivi national d'addictovigilance, de pharmacovigilance et de toxicovigilance a été confié, pour les trois réseaux, aux centres de Marseille.

- Le suivi d'addictovigilance concerne les abus et les usages détournés,

- Le suivi de pharmacovigilance concerne les effets indésirables survenant dans les conditions normales d'utilisation ou d'un mésusage,
- Le suivi de toxicovigilance concerne les intoxications aiguës volontaires ou accidentelles.

Il repose sur une étude prospective multicentrique avec la participation de l'ensemble des centres des trois réseaux (CEIP, CRPV et CAP-TV) et porte sur les deux formes pharmaceutiques de méthadone (sirop et gélule).

Grâce à une collaboration étroite entre les trois centres, l'Afssaps et le Laboratoire, les doublons ont été identifiés.

La période d'inclusion a été comprise entre le 15 avril 2008 et le 15 avril 2009.

a. Réseau national d'addictovigilance

Au total, 42 cas de suspicion ou cas avérés d'abus et d'usage détourné concernant les deux formes galéniques ont été collectés par le CEIP de Marseille. Ils proviennent des réseaux des CEIP dans 24 cas, du réseau des CAPTV dans 14 cas, des CRPV dans 2 cas et du Laboratoire dans 2 cas.

- La forme gélule (11 cas)

Les cas ont été signalés par les CEIP, CAPTV ou CRPV de Grenoble (2 cas), Lyon (2 cas), Nantes (1 cas), Paris (2 cas), Toulouse (2 cas) et le Laboratoire (2 cas)

Les sujets sont majoritairement des hommes (9 cas), d'âge moyen 33,8 ans (25-54 ans). Le mode d'obtention des gélules est connu dans 11 cas : prescription médicale (5 cas), don ou « deal » (4 cas) et vol (2 cas).

La consommation est orale dans 9 cas et il y a eu une tentative infructueuse de sniff dans 2 cas.

La méthadone est associée à d'autres médicaments psychotropes et plus particulièrement à des benzodiazépines dans la moitié des cas et à l'alcool dans un 1 cas.

La consommation de méthadone a été confirmée par une analyse dans les liquides biologiques dans 4 cas ; dans 1 cas les analyses sont en cours.

Sept sujets ont été asymptomatiques, 2 ont présenté des signes cliniques importants (myosis, vomissements, dépression respiratoire et coma).

Deux sujets sont décédés :

- o le premier cas est un homme de 25 ans qui a consommé, en association avec de l'alcool, deux gélules provenant du traitement de sa mère.
- o Le deuxième cas est une femme de 38 ans qui était traitée par la méthadone gélule depuis 6 mois à raison de 35 mg/j ; elle serait décédée après avoir consommé une grande quantité de gélules de méthadone associée à des benzodiazépines.

o La forme sirop (31 cas)

Les cas ont été signalés par les CEIP ou CAP-TV d'Angers (4 cas), Lyon (16 cas), Marseille (4 cas), Nancy (1 cas), Paris (1 cas), Grenoble (1 cas) et Strasbourg (4 cas).

Les sujets sont majoritairement de sexe masculin (27 cas) d'âge moyen de 31,2 ans (16 – 55 ans).

L'obtention est connue dans 19 cas ; il s'agit d'une prescription médicale dans 5 cas, d'un « deal » ou d'un don dans 12 cas et d'un vol dans 2 cas.

La voie de consommation est majoritairement la voie orale. Il est à souligner l'administration du sirop de méthadone par voie intraveineuse dans 5 cas.

La méthadone est associée à d'autres médicaments psychotropes ou à des substances illicites dans 13 cas et à l'alcool dans 5 cas.

La consommation a été confirmée dans les milieux biologiques dans 8 cas et dans 1 cas les analyses sont en cours.

Deux sujets sont décédés ;

- o Le premier cas est un homme de 21 ans, polytoxicomane, qui a consommé de la méthadone sirop en grande quantité, associée à de l'alcool ;

- Le deuxième cas est un homme de 18 ans, qui est décédé après avoir consommé une quantité inconnue de sirop acheté sur le marché parallèle.

Le tableau ci-dessous présente la comparaison des caractéristiques des observations :

	Méthadone gélule®	Méthadone sirop®
Nombre de cas	11	31
Nombre de patients¹	3 745	31 064
Sexe		
- Homme	9	27
- Femme	2	4
Age	33,8 ans (25-54)	31,2 ans (16-55)
Obtention		
- Prescription médicale	5	5
- Don / deal	4	12
- Vol	2	2
- Non précisé		12
Voie		
- Orale	9	26
- IV	0	5
- sniff	2	
Association avec :		
- Médicaments psychoactifs	4	13
- Alcool	1	5
Confirmations biologiques (terminées ou en cours)	5	9
Décès	2	2

¹ Estimation du nombre de patients à partir des ventes faites aux grossistes-répartiteurs et aux hôpitaux

Le tableau ci-dessous présente la comparaison du nombre de cas d'abus et d'usage détourné pour les deux formes galéniques en fonction du nombre de patients traités :

Forme	Méthadone gélule®	Méthadone sirop®	Rapport
Nombre de cas	11	31	1/ 2.8
Nombre de patients traités/mois	Min 743 Max 6 603 Moy 3 745	31 064	1/ 4.7 1/ 8.3

Conclusion

En comparant :

- **Les caractéristiques des observations :** pour les 2 formes galéniques de méthadone, il ressort que les patients sont majoritairement des hommes, d'âge moyen équivalent. L'obtention de la forme gélule est dans la moitié des cas par prescription médicale, alors qu'elle est surtout par don ou « deal » pour la forme sirop. Aucun cas d'injection intraveineuse avec la forme gélule n'a été rapporté.
- **Les abus et usage détourné en fonction de la forme galénique :** si l'on ne considère que la significativité statistique, il existe une différence hautement significative entre les 2 formes galéniques de méthadone, en ce qui concerne le nombre de dossiers colligés par rapport au nombre moyen de patients traités par mois. Par contre, du point de vue épidémiologique, il existe certainement un biais car l'observation n'a pas été effectuée dans les mêmes conditions pour les 2 formes galéniques ; la méthadone gélule a certainement été l'objet d'une plus grande attention et donc d'une déclaration plus importante du nombre de cas.

b. Réseau national de pharmacovigilance

- Méthadone Gélule – Données issues de la notification spontanée

Au total, 17 cas de pharmacovigilance concernant la méthadone gélule ont été rapportés spontanément (14 cas rapportés aux laboratoires Bouchara Recordati et 3 cas aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance). Parmi ces 17 cas, on distingue :

- 14 cas de syndrome de sevrage lors du passage de la méthadone sirop à la méthadone gélule, dont 1 cas grave (pour lequel le rôle de la méthadone est discutable) et 13 cas non graves. Tous ces cas sont médicalement confirmés. Dans 1 cas, un syndrome de sevrage a été à nouveau observé lors du second passage de la méthadone sirop à la méthadone gélule. Les patients sont 13 hommes de 23 à 52 ans et une femme de 40 ans. Une polytoxicomanie est signalée 3 fois et un traitement associé par psychotropes est signalé 5 fois. La méthadone gélule, conformément à l'AMM, remplaçait chez des patients stabilisés depuis plus d'un an, la méthadone sirop à des posologies équivalentes mais très variables selon les patients, de 15 mg/j à 280 mg/j. Dans 5 cas, le syndrome de sevrage a été déclaré sans aucune précision clinique mais toujours notifié ou confirmé comme tel par un professionnel de santé. Dans 4 cas, il s'agit d'un syndrome de sevrage bien décrit avec l'association de plus de deux signes fonctionnels et/ou physiques. Dans 3 cas, deux signes seulement sont rapportés et dans 2 cas, il n'y a qu'un signe rapporté à type d'hypersudation. Ces cas sont survenus le jour du relais par méthadone gélule ou dans les 2 jours suivant le relais. L'évolution a été favorable dans tous les cas, avec dans 6 cas une augmentation de la posologie et dans 4 cas, un retour à la forme sirop.
- Les 3 autres cas rapportés avec la forme gélule se répartissent en :
 - Un cas très peu documenté de mauvais goût et de manque d'efficacité ayant nécessité le retour à la forme sirop ;
 - Un cas de gynécomastie apparue après 18 mois de traitement par Méthadone sirop 60 mg/j et persistant après le relais par la forme gélule. Le dosage de prolactine n'a pas été obtenu.
 - 1 dossier très succinct d'amaigrissement chez un patient adulte aux antécédents d'hépatite C traitée par interféron et traité par Méthadone gélule en relais de Méthadone sirop à une posologie non précisée et depuis un temps indéterminé.

- Méthadone Gélule – Données issues de l'étude post-AMM

Au 17 avril 2009, 277 patients ont été inclus par 102 médecins participants, dans l'étude observationnelle de cohorte. Chez ces 277 patients, 36 observations d'effets indésirables ont été rapportées avec la forme gélule. Parmi ces observations, on distingue notamment :

- 8 notifications de syndromes de sevrage survenus entre 1 et 3 jours après le relais par la forme gélule ;
- 2 observations pour lesquelles la clinique peut faire évoquer un syndrome de sevrage
- 8 cas d'hyperhidrose dont 3 cas d'hyperhidrose isolée ;
- 2 cas de bâillements
- 1 cas de frisson avec bouffées de chaleur ;
- 1 cas d'asthénie avec nécessité d'augmenter les doses de méthadone gélule de 20 à 30 mg/jour.
- 1 cas de somnolence et d'asthénie avec retour à la forme sirop.

- Méthadone Sirop – Données issues de la notification spontanée

Au total, 49 observations concernant la méthadone sirop et rapportées spontanément, ont été retenues et analysées par le rapporteur : 24 transmises directement aux laboratoires Bouchara Recordati et 25 rapportées directement aux CRPV. Parmi ces 49 observations, on distingue :

- 8 cas d'interactions médicamenteuses dont 2 cas d'interaction avec des psychotropes, l'association ayant entraîné une somnolence, 2 cas avec REVIA[®] (naltrexone), 1 cas avec SUBUTEX[®] (buprénorphine), 1 cas avec nalbuphine et 1 cas avec rifampicine. Toutes ces

interactions sont listées dans le RCP de Méthadone et ont été à l'origine d'effets graves mettant parfois en jeu le pronostic vital. Par ailleurs, un cas d'interaction avec Abilify® (aripiprazole) a été rapporté chez une patiente de 22 ans qui a présenté une sensation de sous-dosage en méthadone et qui a conduit à une augmentation de la posologie de méthadone sirop.

- 6 cas d'exposition au cours de la grossesse : 4 cas de syndrome de sevrage chez des nouveau-nés dont la mère avait été traitée par Méthadone sirop tout au long de la grossesse à des posologies variables ; 1 cas de retard de croissance chez un nouveau-né (césarienne à 36 semaines d'aménorrhée), exposé *in utero* à des doses de 120 à 140 mg de Méthadone sirop par jour ; 1 cas de polydactylie chez un enfant exposé *in utero* à une dose de 75 mg/j de Méthadone tout au long de la grossesse.
- 38 cas rapportant des effets indésirables :
 - 7 cas graves : 1 cas de trouble de l'accommodation, 2 cas de pancréatite pour lesquels l'imputabilité de la méthadone est douteuse, 2 prises de poids, 1 cas d'attaque de panique et un cas de syndrome de sevrage après un arrêt brutal de méthadone par le patient lui-même
 - 31 cas non graves dont 8 cas de troubles du goût au changement de lot, 4 cas de gynécomastie, 3 cas de vomissements, 3 cas d'amaigrissement, 2 cas de syndrome de sevrage très peu documentés et 1 cas de hoquet avec une réadministration positive.

- Méthadone Sirop – Données issues de l'étude post-AMM

Cinq observations ont été rapportées dans le cadre de l'étude post-AMM. Ces observations n'ont pu être exploitées car elles étaient très peu documentées.

En conclusion, les effets indésirables rapportés pour la forme gélule de méthadone sont différents de ceux rapportés pour la forme sirop. Les cas graves d'interactions médicamenteuses ont été soulignés. Il semble que la pharmacologie de la spécialité Révia® (naltrexone) soit mal connue des professionnels de santé. Par ailleurs, il semble que les patients n'informent pas systématiquement les professionnels de santé de leur traitement par méthadone.

Le nombre de cas de syndrome de sevrage rapportés avec la forme gélule a été souligné.

c. Réseau national de toxicovigilance

Au total, 85 dossiers d'exposition à la méthadone (sirop et gélule) ont été colligés par le CAP-TV de Marseille. Les cas proviennent du réseau de toxicovigilance (75 dossiers) et du réseau de pharmacovigilance (10 dossiers).

Pour 3 dossiers, la forme de méthadone n'a pas pu être précisée. Pour les 82 autres observations, il est possible de distinguer 4 modalités : comportements suicidaires avec chacune des 2 formes et accidents chez l'Enfant avec chacune des 2 formes.

La gravité des observations a été évaluée selon le système reconnu au niveau international PSS2 (Poisoning Severity Score 2) :

- PSS2 0 : pas d'intoxication
- PSS2 I : intoxication minimale
- PSS2 II : intoxication modérée
- PSS2 III : intoxication grave
- PSS2 IV : intoxication mortelle

- Comparaison des intoxications suicidaires en fonction de la forme galénique de méthadone :

Le tableau ci-dessous permet de comparer les intoxications suicidaires en fonction de la forme galénique :

	Méthadone gélule	Méthadone sirop
Nombre d'intoxications volontaires	20	48
Sex-ratio M/F	13/7	35/13
Age moyen	30 ans	32 ans

(min-max)	(13-40)	(14-57)
Dose moyenne (min-max)	154 mg (4-500)	186 mg (5-600)
Score de gravité		
PSS2 0 ou I	12 (60%)	28 (58%)
PSS2 II	4 (20%)	11 (23%)
PSS2 III	2 (10%)	4 (9%)
PSS2 IV	2 (10%)	5 (10%)
Lieu de prise en charge		
Domicile	2 (10%)	6 (12%)
Urgences	11 (55%)	29 (60%)
Réanimation	7 (35%)	13 (28%)

Le profil des intoxications suicidaires est similaire quelle que soit la forme galénique de méthadone. Les sujets sont majoritairement de sexe masculin et ont des âges moyens variant de 30 à 32 ans. En termes de gravité, la majorité des intoxications, quelle que soit la forme de méthadone impliquée, sont associées à des symptômes minimes ou modérés. Pour l'ensemble des cas, la méthadone provient du traitement des patients ou de la famille, à l'exception d'un cas pour la gélule qui a été obtenue par un autre patient. Une prise associée à la méthadone, en particulier des benzodiazépines et autres médicaments psychoactifs, a été également retrouvée dans la plupart des cas aussi bien pour la forme gélule que pour la forme sirop. Les signes cliniques observés ont été : somnolence, myosis, bradypnée et apnée, coma. Il est à noter que la proportion de prise en charge en réanimation est légèrement plus élevée pour la forme gélule. Enfin, la durée d'hospitalisation en fonction du score PSS2 est similaire entre les deux formes.

En revanche, il semble qu'il existe une différence significative en termes de nombre de dossiers collectés comme le montre le tableau ci-dessous :

	Méthadone gélule	Méthadone sirop	Rapport
Intoxications suicidaires	20	48	1/2.4
Estimation du nombre de patients traités	Moy 3 745 Min 743 Max 6 603	31 064	1/8.3

- Comparaison des intoxications pédiatriques en fonction de la forme galénique

	Méthadone gélule	Méthadone sirop
Nombre total	5	9
Sex-ratio M/F	4/1	4/5
Age moyen (min-max)	3 ans (2-4)	6 ans (1,5-15)
Dose moyenne (min-max)	26 mg (1-130)	11,5 mg (1-40)
Score de gravité		
PSS2 0 ou I	4 (80%)	6 (67%)
PSS2 II	0	3 (33%)
PSS2 III	1	0
PSS2 IV	0	0
Lieu de prise en charge		
Domicile	1 (20%)	2 (22%)
Urgences	3 (60%)	3 (33%)
Pédiatrie	0 (0%)	3 (33%)
Réanimation	1 (20%)	1 (12%)

Dans les cinq cas d'intoxication pédiatrique avec les gélules, celles-ci étaient déconditionnées à l'avance. Il est à noter un cas d'intoxication grave avec une gélule de 130 mg provenant de Belgique (En Belgique, les gélules de méthadone sont des préparations magistrales) Quant au sirop, les

flacons étaient fermés sur la table dans 5 cas ; pour trois cas il s'agit d'adolescents ayant voulu tester la méthadone et dans un cas il s'agit de la découverte des stocks d'un père dealer.

Il semble, là-aussi, qu'il existe une différence significative en termes de nombre de dossiers collectés :

	Méthadone gélule	Méthadone sirop	Rapport
Intoxications pédiatriques	5	9	1/1.8
Estimation du nombre de patients traités	Moy 3 745 Min 743 Max 6 603	31 064	1/8.3

En conclusion, en considérant le nombre moyen de patients traités, le nombre d'intoxications suicidaires et pédiatriques est plus élevé avec la forme gélule qu'avec le sirop.

Les profils de gravité sont quasi-identiques avec les deux formes galéniques. Il semble nécessaire de poursuivre la surveillance mise en place avec les CAP.

2. Résultats intermédiaires de l'étude observationnelle post-AMM

A la demande de l'Afssaps, le laboratoire réalise une enquête observationnelle post-AMM pour évaluer le passage à la méthadone gélule d'une cohorte de patients sous sirop suivis en médecine générale. Les résultats intermédiaires de cette étude sont présentés par la cellule PGR de l'Afssaps.

L'objectif principal de cette étude est de comparer l'évolution de la moyenne du score d'Handelsman, en comparant pour chaque patient, la période de référence sous sirop (de J0 à J14) et la période de switch avec la gélule (de J14 à J28), chaque patient étant son propre témoin. Le score d'Handelsman est un score qui permet de coter le syndrome de manque : il comprend un score médecin pouvant aller de 0 à 13 et un score patient pouvant aller de 0 à 64 (plus le score est élevé, plus le syndrome de manque est estimé sévère).

Le protocole prévoit la participation de 100 médecins généralistes, tirés au sort et l'inclusion de 400 patients. Chaque praticien est tenu d'inclure en moyenne 4 patients.

Au 7 mai 2009, 102 médecins ont été recrutés et 288 notifications d'inclusion ont été reçues. Une analyse intermédiaire des scores médecins et scores patients a été réalisée pour 164 patients.

La répartition globale des scores est la suivante :

- score égal à 0 : 80% des patients à l'inclusion, et 82% des patients à J14 et J28
- score égal à 1 : 16,5% des patients à J0, 15% à J14 et 12% à J28
- Score 2 à 4: 7 patients (4,2%) à J0, 3,6% à J14, 5,4% à J28
- Score > 4: 2 patients (1,2%) avec score=6 à J28

Une diminution de la moyenne du score entre l'inclusion (J0) et le quatorzième jour a été observée (-0,05). Une augmentation de la moyenne du score entre le quatorzième et le vingt-huitième jour de traitement a été observée (+0,08), ce qui traduit une faible augmentation de l'observation de signes de sevrage.

Les variations observées des scores médecins restent globalement faibles mais le nombre de patients inclus est limité. Cette étude va être poursuivie.

3. Bilan du laboratoire

Depuis avril 2008, la diffusion des gélules de méthadone a été lente et progressive. Elle est restée limitée, en moyenne à 3 745 patients par mois, les patients étant principalement suivis par des médecins exerçant en Centre de soins spécialisés aux toxicomanes (CSST). Près d'un patient sur 6 bénéficie ainsi à ce jour d'un traitement par méthadone gélule et neuf patients sur dix ont une délivrance en pharmacie d'officine. Il existe une disparité géographique en ce qui concerne le nombre de patients traités sur le territoire national.

Le laboratoire a mis en place, à la demande de l'Afssaps, un dispositif spécifique de recueil d'information auprès de 14 intervenants de terrain. Ces derniers sont interrogés par voie électronique à l'aide d'un questionnaire, une fois par semaine afin de collecter de façon proactive tout signal relatif au détournement de la voie d'administration, à une prescription hors-cadre et à l'apparition de trafic. Le laboratoire a également sensibilisé les visiteurs médicaux pour qu'ils fassent remonter toutes informations qualitatives et quantitatives portant sur la gélule.

Le bilan à un an du dispositif de surveillance ainsi que la synthèse des informations remontées par les visiteurs médicaux ont été présentés par le laboratoire. Aucune pratique avérée de sniff, ni d'injection

de la gélule n'a été rapportée. En revanche, plusieurs signalements relatent l'apparition de cette forme sur le marché parallèle dans une vingtaine de villes. La quasi-totalité des intervenants ont signalé des prescriptions ponctuelles hors-cadre (primo-prescription par des médecins généralistes), toutes ayant été bloquées par les pharmaciens d'officine. Les médecins des CSST ou services hospitaliers spécialisés précisent qu'ils ont peu de patients envoyés par leurs médecins généralistes. Quant aux médecins généralistes, ils précisent que certains patients ne souhaitent pas retourner en CSST. En conclusion, le laboratoire estime les conditions d'accès à la méthadone gélule trop restrictives et regrette que la primo-prescription ne puisse pas être faite par des médecins généralistes. Il souhaite en conséquence un allègement de son cadre de prescription et de délivrance.

4. Commentaires de la CNSP

L'ensemble des données présentées montre un bilan globalement positif et rassurant concernant les effets indésirables, les risques d'abus et de détournement et les risques d'intoxication.

Néanmoins, il est rappelé que la commercialisation de la méthadone est encadrée, depuis le début, par un cadre strict de prescription et de délivrance et par un Plan de Gestion des Risques conséquent. En outre, la diffusion des gélules s'est faite de manière très progressive et en conséquence, un recul plus important semble nécessaire.

Les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone gélule ont suscité un large débat au sein de la CNSP.

En premier lieu, la CNSP souligne la participation active des centres spécialisés et leur forte implication dans le cadre de l'initiation du traitement par la gélule.

Toutefois, plusieurs membres précisent que certains patients ne souhaitent pas retourner dans un centre spécialisé, soit pour des raisons géographiques, soit pour des raisons personnelles.

De nombreux membres de la CNSP se déclarent en faveur de la mise en place d'une habilitation spécifique pour les médecins généralistes à prescrire la gélule de méthadone. La délivrance de cette habilitation pourrait être conditionnée par une ou des formation(s) spécialisée(s) dans le domaine de l'addictologie, la reconnaissance de l'expérience professionnelle dans ce domaine et l'évaluation des pratiques médicales.

Concernant la durée de validité de la primo-prescription qui est actuellement de six mois, elle semble trop courte pour beaucoup de membres de la Commission.

Enfin, pour l'Assurance maladie, le protocole de soins qui encadre la prescription des gélules de méthadone est à ce jour difficilement applicable au regard des moyens actuels dont elle dispose.

5. Avis de la CNSP

Au regard des données présentées ci-dessus, la Commission propose d'assouplir les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone gélule en appliquant le même cadre que pour la forme sirop. Elle a répondu :

- **à la question « Etes vous pour ou contre le maintien de la prescription initiale de la méthadone gélule en Centre de Soins Spécialisés aux Toxicomanes (CSST) ? » par 3 *abstentions*, 17 voix *pour* et 0 voix *contre*. La Commission souhaite que la prescription initiale de la méthadone gélule continue à être réservée aux médecins exerçant en CSST ou dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.**
- **à la question « Etes vous pour ou contre le retour du patient en CSST après la primoprescription ? » par 2 *abstentions*, 6 voix *pour* et 12 voix *contre*. La Commission ne souhaite pas le retour des patients en CSST.**

A la majorité des membres présents, la Commission est donc favorable au maintien de la prescription initiale de la méthadone gélule par les médecins exerçant en CSST ou dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes, sans que les patients aient nécessité de revenir les consulter régulièrement pour le renouvellement de la prescription. Les prescriptions pourront donc être renouvelées par les médecins généralistes.

Enfin, la CNSP propose, à l'unanimité des membres présents, le maintien du dispositif de surveillance de la méthadone (sirop et gélule) par les trois réseaux de vigilance et par le laboratoire dans les mêmes conditions. Elle demande un nouveau bilan dans un an.

7. INTERET ET LIMITES DES CONTRÔLES URINAIRES DANS L'INITIATION ET LE SUIVI DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACÉS

La Direction Générale de la Santé (DGS) s'interroge actuellement sur l'intérêt des contrôles urinaires de stupéfiants réalisés chez les patients, à l'instauration ou au cours d'un traitement de substitution aux opiacés (TSO), compte tenu notamment du coût très important de ces tests biologiques.

La DGS, et en particulier le groupe TSO de la Commission Addictions du Ministère de la Santé, a ainsi saisi l'Afssaps afin d'évaluer l'intérêt et les limites des contrôles urinaires réalisés chez les patients sous TSO au regard des recommandations inscrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des spécialités à base de méthadone et de buprénorphine haut dosage.

Ce point est présenté successivement par le CEIP de Caen, un représentant du groupe TSO, un médecin généraliste puis par le Bureau des Pratiques addictives de la DGS.

1/ Présentation du CEIP de Caen

Les conditions de prescription du sirop de méthadone sont subordonnées à la réalisation de contrôles urinaires chez les patients dépendants majeurs aux opiacés.

La réalisation de ces contrôles urinaires est définie réglementairement (Cf. Résumé des caractéristiques des spécialités à base de méthadone, Circulaire n° 04 du 11 janvier 1995 relative aux orientations dans le domaine de la prise en charge des toxicomanes et Circulaire DHOS/02/2002/262 du 29 avril 2002 relative à la prise en charge financière des frais d'analyse urinaire des personnes toxicomanes traitées par méthadone dans les centres spécialisés de soins pour toxicomanes ayant passé convention avec l'Etat)

A) Réglementation entourant les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone

A l'instauration du traitement, une première analyse urinaire vérifie la réalité d'une consommation récente d'opiacés et l'absence de prise de méthadone comportant un traceur spécifique. Ce contrôle urinaire permet ainsi de s'assurer que le patient ne bénéficie pas de deux suivis avec prescription de méthadone par un autre médecin.

B) Fréquence et vocation des tests urinaires

Lors du suivi du traitement, les analyses urinaires sont pratiquées une à deux fois par semaine pendant les trois premiers mois, puis deux fois par mois. Ces tests sont également effectués de façon aléatoire ou en cas de présomption de mésusage au regard des signes cliniques et comportementaux. Ces contrôles ont pour objectifs de vérifier l'absence de prise d'opiacés ou autre stupéfiant en plus du traitement de substitution. Ils portent sur la méthadone, les opiacés naturels et/ou de synthèse, l'alcool, la cocaïne, l'amphétamine, les dérivés amphétaminiques, le cannabis et le LSD.

Un résultat positif en opiacé révèle soit la non-adhésion du sujet au protocole, soit indirectement un sous-dosage de méthadone « justifiant » une prise complémentaire par le sujet et pouvant conduire à une réévaluation de la posologie du TSO.

Au moment de la décision de relais vers un médecin de ville, la recherche d'opiacés non prescrits sera réalisée afin de s'assurer de l'absence de leur consommation. Ensuite, la nécessité des contrôles urinaires ultérieurs est déterminée par le médecin.

Les tests mis à disposition des praticiens sont des tests qualitatifs qui ne doivent en aucun cas être utilisés de façon quantitative pour ajuster les posologies d'un TSO. Ils permettent de rechercher dans les urines, la présence d'amphétamines, de cannabis, de cocaïne et d'opiacés. En revanche, le LSD ne peut pas être détecté par ces tests. Ils permettent également de vérifier la prise du traitement de substitution (méthadone et buprénorphine haut dosage).

C) Les techniques d'analyse

Plusieurs techniques d'analyses peuvent être mises en œuvre :

- Immunochimie sur automate pour détecter :
- une prise de cocaïne : recherche de benzoylecgonine

- une prise de cannabis : recherche d'acide delta-9 tétrahydrocannabinolique
- une prise d'amphétamines et dérivés : recherche d'amphétamine, méthamphétamine, 3,4 Méthylenedioxyamphétamine (MDA), ecstasy ou 3,4-méthylène-dioxy-méthylamphétamine) (MDMA)...
- une prise d'opiacés : recherche de morphine, monoacétylmorphine, codéine, codéthyline...

- Immuno-chromatographie en cassette :

Il existe :

- des tests unitaires ou multiparamétriques permettant de rechercher les mêmes produits qu'en immunochimie
 - des tests plus spécifiques permettant de rechercher l'ecstasy (MDMA)+MDA+MDEA, l'amphétamine et la MDA, la méthamphétamine et la MDMA, la méthadone (EDDP), la buprénorphine...
- chromatographe liquide haute performance (CLHP), chromatographie en phase gazeuse (CPG) couplées à la spectrométrie de masse :

pour une identification spécifique des principes actifs et/ou des métabolites. Cela permet par exemple de faire la différence entre une prise d'opiacé illicite (héroïne) d'une prise d'opiacé licite (codéthyline)

D) Sensibilité des tests urinaires

En termes de sensibilité, la notion de « seuil toxique » de positivité permet de déterminer une prise notable de produit, et non une trace.

E) Spécificité des tests urinaires

En termes de spécificité, les tests urinaires sont généralement ciblés sur les métabolites. Ils sont spécifiques d'une famille de produits et non d'un composé. Il existe des interférences possibles entre familles de produits.

La réalisation d'un test urinaire est référencée à la nomenclature publiée au Journal Officiel. Chaque recherche cotée B110 coûte 29,7 €.

F) Techniques de « screening » de toxiques urinaires par méthodes séparatives

Ce sont des techniques chromatographiques, chromatographie liquide de haute performance (CLHP) ou chromatographie en phase gazeuse (CPG), couplées à des détecteurs spécifiques (barrette de diodes ou spectromètre de masse)

La réalisation d'un screening de toxiques urinaires en barrette de diodes est habituellement cotée BHN 400 (acte hors nomenclature) et coûte 108 €, tandis que la réalisation d'un screening de toxiques urinaires en chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse devrait en principe être cotée BHN 500 et coûter 135 €.

G) L'alternative des tests salivaires

Il existe, dans le cadre des analyses urinaires, un risque de fraude : surcharge avec le produit, échange d'échantillons... Des tests de vérification de l'adultération ainsi qu'une recherche des métabolites sont cependant possibles.

Les tests salivaires sont des tests multi paramètres en règle générale moins sensibles que les tests urinaires. De plus, les concentrations dans la salive sont plus faibles que dans l'urine. Néanmoins, les tests salivaires permettent un dépistage plus précoce par rapport à la prise. Ils sont, en pratique, non utilisés dans les laboratoires.

H) La situation à l'étranger

1. Aux Etats-Unis :

Le « Code of federal regulations » recommande 8 tests par an et par sujet en traitement stabilisé.

Les diverses discussions menées aux Etats-Unis sur les tests urinaires ont porté sur les questions suivantes :

- le risque de falsification si le sujet est prévenu du jour du test ;
- le risque important de passer à côté d'une consommation occasionnelle si le sujet n'est pas prévenu
- un compromis acceptable entre le coût et l'utilité qui pourrait être un test 1 jour sur 5.

Aux termes de ces discussions, les tests urinaires ont été considérés :

- utiles à l'instauration du traitement (usage d'héroïne vérifié) ;
- inutiles pendant l'induction du traitement (trop de produits associés) ;
- inutiles en cours de traitement sauf si la consommation de substances illicites est très fréquente.

2. *Au Canada :*

Le « Methadone maintenance therapy program » :

- recommande que les recherches d'opiacés soient effectuées pour l'inclusion d'un TSO ainsi que celles de méthadone, d'amphétamine, de benzodiazépines et de cocaïne;
- recommande que des tests spécifiques puissent être demandés pour la recherche d'opiacés synthétiques : oxycodone, hydromorphone, mépéridine ;
- affirme que les tests urinaires permettent de s'assurer de la compliance du sujet ;
- recommande que les tests spécifiques, coûteux, puissent être demandés pour confirmer ou compléter les recherches en immunochimie s'ils ont un réel impact sur la prise en charge du sujet.

3. *En Australie :*

Les patients comme les médecins ne sont globalement pas intéressés par les contrôles urinaires. Cependant, certains malades souhaitent ces analyses pour prouver leur « bon comportement ».

Il apparaît dans la pratique que récompenser un sujet pour ses analyses négatives est plus efficace que le punir pour des résultats positifs mais le mécanisme est inefficace en cas de tromperie.

I) Propositions du Comité technique des CEIP du 23 septembre 2008

Lors de sa réunion du 23 septembre 2008, le Comité technique des CEIP a proposé une harmonisation des RCP de la méthadone et de la buprénorphine concernant les contrôles urinaires.

Il est proposé :

- la vérification systématique par analyse urinaire de la présence d'un opiacé responsable de la pharmacodépendance, avant l'instauration du TSO ;
- le suivi des produits associés et de la prise de TSO pendant l'instauration du traitement (période de risque toxique majoré)
- ensuite, l'évaluation par le médecin, au cas par cas, de la nécessité de l'analyse urinaire.

De manière générale, le Comité propose que soient effectuées moins d'analyses systématiques mais davantage d'analyses pertinentes et que soient effectuées moins d'analyse de dépistage de classes de produits mais plus d'analyses spécifiques (par exemple pour différencier une consommation d'héroïne d'une consommation de codéine).

2/ Propositions du groupe « TSO » de la Commission Addictions :

A) Introduction

Durant quinze années (de 1995 à 2009), a pu être observée une évolution des pratiques dans le domaine des analyses urinaires : malgré les recommandations écrites des cliniciens et des épidémiologistes, les analyses urinaires sont encore parfois utilisées comme des mesures de contrôle du comportement, accompagnées de sanctions. Dans un tel objectif, elles sont contre-productives et conduisent éventuellement les usagers à falsifier leurs urines.

Les analyses urinaires n'ont d'intérêt que si elles s'inscrivent dans un renforcement de l'alliance thérapeutique. Elles peuvent, en effet, être un outil au service de la qualité de la prise en charge thérapeutique et de l'établissement d'une relation de confiance avec le patient. Cette éthique de soins impose le partage systématique des résultats obtenus.

Une information préalable et adaptée doit être fournie au patient avant toute inclusion. Cette information portera aussi bien sur les modalités de prélèvements (calendrier prévisible), sur les objectifs et sur l'interprétation des analyses (approche qualitative et non quantitative, délai des positivités par rapport aux jours de prise). Cette information doit s'accompagner d'une note de consentement éclairé dans laquelle la confidentialité des résultats est clairement assurée.

B) Rappel des textes encadrant les analyses urinaires

Les analyses urinaires permettant la recherche des principaux stupéfiants et de la méthadone, demeurent indispensables à l'initiation du traitement de substitution aux opiacés et sont vivement recommandées une à deux fois par semaine pendant les trois premiers mois du traitement, puis deux fois par mois.

Peu de travaux précisent l'intérêt thérapeutique des analyses urinaires, notamment en ville, au cours du suivi des TSO. Les substances à rechercher ainsi que le rythme de recherche peuvent varier d'une étude à l'autre ainsi que d'un centre à l'autre.

La circulaire DGS du 31 mars 1995 conseille cependant aux centres de soins spécialisés en toxicomanie (CSST) de rechercher les produits suivants : méthadone, alcool, opiacés naturels et synthétiques, cocaïne, amphétamines, cannabis et LSD, après évaluation par le clinicien, et non de façon systématique.

La circulaire DHOS du 29 avril 2002 reprend les éléments de la circulaire de 1995 et précise que la recherche des principaux stupéfiants est à poursuivre une seule fois par mois et ce, sans limite de temps.

La circulaire DGS du 11 janvier 1995 mentionne le remboursement à l'hôpital des frais d'analyses urinaires pour le traitement par méthadone, à condition que ces dernières s'inscrivent dans une convention tripartite : CSST – Hôpital – Etat.

La circulaire du 29 avril 2002 demande que le financement des analyses urinaires effectuées par le laboratoire de l'établissement de santé soit pris en compte par l'Agence Régionale de l'Hospitalisation lors de la fixation de budget. Le budget estimé des analyses urinaires en France serait de 30 millions d'euros (communication orale interne pour l'année 2008).

C) Initiation du traitement par TSO

Les recommandations officielles rappellent la nécessité de la recherche de méthadone et des opiacés dans les urines afin d'éviter le risque de prescription à des sujets naïfs d'opiacés ou à des personnes ayant pris de la méthadone en dehors d'un suivi médical.

La plupart des cliniciens s'accordent sur la pertinence des analyses urinaires à l'initiation du traitement, à condition que celles-ci n'alourdissent pas les demandes de soins et leur accessibilité. Cette inquiétude légitime pose donc la question de la validation des bandelettes urinaires (spécificité – sensibilité) et de leur remboursement. En effet, seule une réponse rapide à une demande de médicament de substitution aux opiacés est susceptible de ne pas diminuer l'accessibilité au traitement.

D'autre part, la question de pratiques identiques se pose également pour la primo-prescription de buprénorphine haut dosage.

D) Premier mois de TSO

Un bon pronostic général est corrélé à la réussite du premier mois de traitement (il s'agit de limiter les risques d'overdoses ou de mésusages). Le groupe TSO s'est dit favorable à la réalisation des analyses urinaires dans ce premier mois, dans un objectif de succès thérapeutique.

E) Suivi au cas par cas, pendant les mois ou années suivants

Il ne s'agit pas d'effectuer une recherche systématique mais une recherche fondée sur la clinique et l'évolution thérapeutique. Le clinicien doit s'appuyer sur ce type d'examen complémentaire comme il le fait avec la glycémie pour le diabète ou avec l'INR (International Normalised Ratio) pour les traitements anticoagulants. Cela suppose une nouvelle fois que les analyses urinaires demandées et pratiquées puissent faire l'objet de remboursement systématique. Ces analyses doivent s'inscrire dans un climat d'alliance thérapeutique et non de répression déguisée.

F) Quelles substances rechercher et à quel rythme ?

Outre la question concernant les substances illicites classiques (cocaïne, cannabis et héroïne), se pose la question de savoir s'il y a lieu de rechercher les substances psychoactives dépressogènes : alcool, benzodiazépines ou propoxyphène.

La multiplicité des cas nécessite la mise en place d'un groupe de travail sur le sujet.. Le problème de la recherche d'alcool dans les urines reste entier. Une idée directrice serait de guider le clinicien dans

ses demandes d'analyses urinaires en soulignant quelles substances sont les plus dangereuses au cours d'un traitement par méthadone.

G) Aspects budgétaires

Différentes questions budgétaires se posent :

- quelle prise en charge financière peuvent escompter les centres et les médecins généralistes, notamment en cas de recherches urinaires en ville ?
- les recherches en cabinet doivent-elles être effectuées avec des bandelettes ?
- quelles sont les conséquences pour les centres spécialisés ? (certains centres ayant mis en place des vacations pour la recherche de substances dans les urines) ;
- quelles conventions avec les laboratoires doivent être gardées et de quelle autogestion budgétaire les centres spécialisés peuvent-ils bénéficier (protocole et tableau de bord annuel) ?

Le groupe a souligné qu'une des questions prioritaires est d'améliorer les bonnes pratiques pour que les médecins généralistes utilisent les analyses urinaires à bon escient.

3/ L'expérience d'un médecin généraliste

Un médecin généraliste, membre de la Commission, présente les observations recueillies à la suite d'une expérience menée dans le réseau ICARES (réseau de santé « addiction ») et concernant l'intérêt et les limites des contrôles urinaires dans l'initiation et le suivi des traitements de substitution aux opiacés.

A) Démarche de l'expérience

Des kits urinaires instantanés ont été distribués auprès de médecins du réseau ICARES, sur un financement de l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie et de l'Agence Régionale de l'Hospitalisation (URCAM-ARH)

La réflexion fait suite aux interrogations suivantes :

- pourquoi effectuer des analyses urinaires et utiliser des kits urinaires ?
- quel cadre est recommandé ?
- quels produits doivent être ciblés ?

a) Intérêts des analyses urinaires et de l'utilisation de kits urinaires instantanés

A l'initiative du médecin, les analyses sont destinées à transmettre un message de rigueur, approcher le phénomène de déni et contrôler une fin de sevrage.

Elles peuvent être demandées par le patient qui souhaite alors obtenir une représentation biologique de son changement et prouver sa bonne foi auprès de son entourage.

Les kits urinaires présentent divers intérêts pratiques tels que : éviter de longues démarches (temps de prescription) et obtenir un résultat immédiat.

Ces kits urinaires présentent également un intérêt économique. Par exemple, le coût d'une recherche d'opiacés est de 1,69€ contre 32,40€ (B120) en laboratoire ; celui d'une recherche de plusieurs produits (ex : barbituriques-benzodiazépines-tricycliques-amphétamine-cocaïne-THC-méthamphétamine-ecstasy-morphine-LSD) est de 19€ contre 317€ en laboratoire.

Le niveau de fiabilité de la recherche par kit par rapport à une technique de référence se situe entre 94% et 99% selon les produits (dossier fourni par le fabricant) et les fabricants.

b) Le cadre nécessaire aux analyses urinaires

L'objectif de l'analyse doit être présenté de façon claire au patient. L'analyse urinaire doit être une démarche concertée avec le patient.

L'analyse doit être faite par le médecin pendant la consultation. La restitution du résultat est effectuée au patient lui-même.

c) Substances recherchées et objectifs de leur recherche

Les objectifs des analyses selon les substances recherchées sont :

- pour les opiacés :
 - la gestion d'une toxicomanie illicite occasionnelle par de la BHD
 - la vérification de l'indication

- la prévention d'un surdosage par polyconsommation d'opiacés.
- pour la cocaïne :
 - la détection du maintien du patient dans une conduite addictive.
- pour les benzodiazépines :
 - la prévention de l'interaction sédatrice et d'un cumul toxique.
- pour la méthadone :
 - une situation de contre indication et la vérification des prises.
- pour la buprénorphine haut dosage :
 - une situation de contre indication et la vérification des prises.

Une recherche complète (opiacé-benzodiazépines-cocaïne-buprénorphine) est plutôt utilisée lors de l'initiation d'un traitement par méthadone ; une recherche plus réduite (benzodiazépine-cocaïne-buprénorphine) est plutôt utilisée dans le suivi d'un traitement de substitution.

B) Résultats de l'expérience en cours

A la suite de cette expérience, les médecins ont considéré de manière générale que :

- les kits sont peu utilisés ;
- un ressenti de « flicage » ou de réassurance est observé ;
- les kits présentent néanmoins l'intérêt de permettre de réaliser des tests urinaires si besoin.

Il est observé que, de façon générale, le médecin est plus réticent à la réalisation d'analyses urinaires que ne l'est le patient.

Les patients ont quant à eux accepté la réalisation de ces analyses sans réticence particulière et estimé que les kits urinaires présentent un intérêt.

4/ Présentation du représentant de la DGS

Le représentant de la DGS présente un complément d'informations relatif au coût et au financement de ces analyses urinaires.

A) Coût et financement des analyses

a) Le financement

Selon la circulaire de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) du 29 avril 2002 : « *Le financement des analyses urinaires effectuées par le laboratoire de l'établissement de santé doit être pris en compte par l'Agence Régionale de l'Hospitalisation lors de la fixation de son budget.*

En conséquence, je vous demande de bien vouloir veiller à ce que les budgets de tous les établissements de santé ayant passé une convention avec un centre assurant le traitement par la méthadone soient étudiés de façon à leur permettre de faire face à ces dépenses. »

La mise en œuvre de la tarification à l'activité (T2A) a modifié le mode de financement antérieur et le nouveau dispositif n'a pas inscrit le financement des analyses urinaires dans les Missions d'Intérêt Général (MIG). Une grande hétérogénéité des pratiques est de ce fait observée.

b) Le coût

Une estimation prévisionnelle précise est impossible. Le nombre d'analyses urinaires effectuées est très hétérogène d'une région à l'autre.

Le coût « moyen » est de 60 euros par analyse. Le coût annuel se situe entre 1000 et 1500 euros par patient.

Au total, le coût des analyses urinaires pour 22 500 patients est estimé à 30 M€.

B) Conclusions

- La cohérence des objectifs est à réévaluer.
- Il y a nécessité d'actualiser des recommandations anciennes à la lumière de l'expérience accumulée.
- Il serait souhaitable de réduire les coûts à la lumière de ces nouvelles recommandations.
- Il y a lieu de revoir les modalités de financement.

Commentaires de la CNSP

La réglementation française entourant la question des analyses urinaires dans l'initiation et le suivi des traitements de substitution aux opiacés doit être précisée et complétée dans la mesure où elle ne concerne que le cas des traitements sous méthadone.

Toutefois, les analyses urinaires ne peuvent pas être le seul critère pour mettre en place ou évaluer un traitement de substitution aux opiacés

Avis de la CNSP

La CNSP souhaite que les modalités de suivi des traitements de substitution aux opiacés (TSO) par les contrôles urinaires soient similaires pour la méthadone et la buprénorphine.

En outre, la Commission insiste sur la nécessité d'une vérification systématique de la dépendance à un opiacé avant l'instauration d'un traitement de substitution aux opiacés par méthadone ou buprénorphine et pendant le premier mois de traitement.

En conséquence, la CNSP adopte l'avis suivant, à l'unanimité des membres présents :

- **Demande de modification du Résumé des Caractéristiques du Produit des spécialités à base de méthadone pour que les contrôles urinaires ne soient plus systématiques après le premier mois de traitement,**
- **Demande de modification du Résumé des Caractéristiques du Produit des spécialités à base de buprénorphine afin d'instaurer les contrôles urinaires avant l'instauration du traitement et pendant le premier mois de traitement.**

Quant au suivi au long cours des TSO, la CNSP propose que les contrôles urinaires soient réalisés au cas par cas. La CNSP propose la création d'un groupe de travail chargé de définir les bonnes pratiques de suivi des TSO par les contrôles urinaires.

8. BILAN DU DISPOSITIF SINTES

Le Système national d'identification des toxiques et substances (SINTES) est opérationnel depuis 1999. Piloté par l'Observatoire Français des Drogues et toxicomanies (OFDT), il a pour objectif de produire des informations sur les drogues de synthèse consommées en France (forme, composition, dosage), sur leurs usagers et sur les contextes dans lesquels elles sont consommées. Il permet en outre de répondre aux obligations françaises prévues par la décision du Conseil de l'Union Européenne du 10 mai 2005 instaurant un système d'alerte rapide portant sur l'apparition de nouvelles drogues de synthèse.

SINTES est un des outils du dispositif d'observation TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues) de l'OFDT mis en place le 16 juin 1999 dans le cadre des orientations du Plan triennal de lutte contre la drogue et de prévention des dépendances. Il a également fait l'objet d'une concertation interministérielle.

L'enjeu était en effet de disposer d'informations pertinentes sur les produits circulants et sur leurs conséquences afin d'adapter les décisions sanitaires.

Depuis 2006, le dispositif SINTES repose sur deux volets : un volet observation qui apporte un éclairage sur les produits illicites circulant en France, et un volet veille qui s'inscrit dans une perspective de santé publique et qui cherche à détecter la présence dans les produits illicites de substances nouvelles ou inattendues particulièrement nocives.

- Volet « Observation »

Ce volet propose un éclairage annuel sur un produit illicite particulier (cocaïne en 2006 / héroïne en 2007 et 2008 / produits de synthèse en 2009). Ce dispositif SINTES-Observation s'appuie en grande partie sur le réseau TREND. Il est basé sur le principe de la collecte d'un produit directement auprès de l'utilisateur afin d'en faire l'analyse toxicologique et est accompagné d'un questionnaire de contexte. Chaque collecteur est choisi et formé selon ses réseaux et ses compétences par le coordinateur régional sous la responsabilité de l'OFDT qui le munira d'une carte de collecte. Parallèlement, une convention avec les laboratoires scientifiques des services de police, de douanes et de gendarmerie permet la comparaison de la composition des produits collectés avec ceux issues des saisies.

- Volet « Veille toxicologique »

Il s'agit d'un système de surveillance d'apparition de produits nouveaux ou potentiellement dangereux. Leur collecte repose sur des ordres de mission ponctuels délivrés par l'OFDT.

L'OFDT est l'interlocuteur central des différents organismes et réseaux existants dans la diffusion de l'information. Il est en effet au contact à la fois de professionnels de santé travaillant auprès des usagers et permettant la collecte d'échantillons (Coordinations TREND/SINTES, CAARUD¹, structures de réduction des risques, DDASS²) mais aussi des laboratoires toxicologiques réalisant l'analyse de ces produits. Deux laboratoires des CEIP³ (Marseille et Caen), le SCL (Service Commun des Laboratoires) et le laboratoire toxicologique de Lille sont ainsi impliqués.

Les informations peuvent aussi provenir de services répressifs via l'analyse d'une partie des saisies douanières (SCL), de la police (INPS⁴ de Lyon) et de la gendarmerie (IRCGN⁵).

Les autorités sanitaires (DGS⁶, Afssaps, InVS⁷) font partie quant à elles de la cellule d'alerte des produits psychoactifs illicites et l'OEDT⁸ permet, via le dispositif « Early warning system » de remonter des informations similaires des 27 pays de l'Union Européenne.

Les coordinations locales TREND/SINTES citées plus haut reposent sur plusieurs CIRDD (Bretagne, Bourgogne, Languedoc, Lorraine, Midi-Pyrénées, PACA et Rhône-Alpes) mais aussi sur différentes structures de soins (Cèdre Bleu à Lille, le CEID à Bordeaux et le Centre Charonne à Paris). Dans les autres régions, SINTES Veille est actuellement coordonné directement par l'OFDT.

¹ CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques des Usagers de Drogues

² DDASS : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales

³ CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

⁴ INPS : Institut National de la Police Scientifique

⁵ IRCGN : Institut de Recherche Criminelle de la Gendarmerie nationale

⁶ DGS : Direction Générale de la Santé

⁷ InVS : Institut de veille sanitaire

⁸ OEDT : Observatoire Européen des Drogues et toxicomanies

Résultats

Concernant le volet « veille », 61 produits ont été collectés entre juin 2008 et mai 2009. Vingt quatre collectes étaient motivées par la survenue d'effets inhabituels, 12 par la rareté du produit⁹ et 11 par le caractère de nouveauté annoncé de la composition. Quatorze autres collectes ont été effectuées dont 10 dans le cadre de suivi de l'OFDT.

De la même manière, concernant le volet « observation », 159 collectes relatives aux produits de synthèse ont été effectuées entre novembre 2008 et mai 2009. Entre 700 et 800 collectes devraient être effectuées jusqu'en novembre 2009.

La plus grande part des collectes a été réalisée par les sites TREND/SINTES (26 cas), viennent ensuite les CAARUD (20 cas), les structures de Réduction des Risques (12 cas), et les CSST¹⁰ (8 cas).

Le tableau suivant montre le parallèle entre les produits suspectés et ceux réellement retrouvés dans le « volet Veille » après l'analyse :

Contenu supposé	Nombre de collectes	Produits identifiés	Nombre de collectes
2 CB	2	2 CB	3
ADRENALINE	1	ADRENALINE	1
AMPHETAMINE	5	AMPHETAMINE	3
ANALOGUE CANNABINOIDE	6	CP 47.947 (1 et 2)	6
CANNABIS	4	THC	2
COCAINE	8	COCAINE	4
HEROINE	21	HEROINE	17
KETAMINE	2	KETAMINE	3
LSD	1	LSD	1
MDMA	5	MDMA	1
MESCALINE	2	MCPP	3
PCP	1	CAFEINE	1
SALVINORINE A	1	SALVINORINE A	1
INCONNU	2	SERTRALINE	1
		TRACE COCAINE	1
		AUCUNE SUBSTANCE	13
TOTAL	61	TOTAL	61

Après l'analyse des échantillons, il est ressorti que 40% des produits ne comportaient pas de stupéfiants.

L'héroïne a été le produit majoritairement collecté et identifié. Ceci est du aux demandes de collecte d'héroïne faites par l'OFDT lorsqu'il y a une circulation de poudre d'héroïne fortement dosée, parfois associée à de l'alprazolam, après plusieurs cas d'overdoses au même moment et dans la même région. Sur la base des informations recueillies, les autorités sanitaires (DGS, Afssaps, OFDT, MILDT et InVS) ont diffusé 2 communiqués de presse, l'un le 4 août 2008, l'autre le 22 janvier 2009, informant des tendances de la consommation d'héroïne en France et visant à rappeler les dangers inhérents à la consommation d'héroïne, en soulignant que, quelle que soit la voie d'administration, sa consommation seule ou associée avec d'autres substances peut être mortelle.

Une fois l'analyse effectuée, une première évaluation du résultat est effectuée après concertation entre les différents correspondants intéressés (Laboratoire / Coordinateur local / OFDT). Si aucun caractère de dangerosité n'a été retrouvé, une simple information est faite à l'utilisateur (via le médecin le plus souvent). En cas de dangerosité avérée, une information est faite par mail à la cellule du système national d'alerte (DGS / Afssaps / InVS), ainsi qu'à l'OEEDT et une note d'information est mise en place sur le site de l'OFDT. Un bulletin SINTES, regroupant les informations échangées dans le réseau au cours du dernier semestre est également disponible.

Plusieurs faits marquants ont été mis en évidence au cours de cette période :

- **La présence d'une héroïne fortement dosée associée à des benzodiazépines :**

Il s'agissait d'un échantillon supposé d'héroïne cédé le 15/09/08 à un coordinateur Trend à Bordeaux. Les victimes étaient deux usagers réguliers ayant présenté un état subcomateux de 4 heures avec une co-consommation de méthadone (40 mg) et de cannabis. Le produit venait d'Espagne. Les résultats d'analyse de l'échantillon ont mis en évidence une héroïne fortement dosée (51%) associée à de l'alprazolam et à des intermédiaires de synthèse. Trois autres échantillons d'héroïne faiblement

⁹ Ces produits peuvent être rares mais aussi nouveaux ou réapparaître

¹⁰ CSST : Centre de soins spécialisés aux toxicomanes

dosée (inférieure ou égale à 2%) avec des intermédiaires de synthèse (6-Monoactéylmorphine ou 6 MAM + morphine) en quantité non négligeable ainsi que des benzodiazépines (alprazolam ou diazépam) ont également été collectés.

- **L'augmentation des pipérazines**

Ce phénomène avait été suspecté en 2008 (collectes de SINTES veille). Ceci a été confirmé par la suite avec l'enquête spécifique SINTES Observation en 2009. En juin 2009, sur 100 échantillons collectés, 44 étaient présentés par les usagers comme étant de la MDMA. Or, après analyse, 21 d'entre eux contenaient en fait de la meta-Chlorophénylpipérazine (mCPP) (17 sur 25 comprimés, 3 sur 12 poudres, et 1 sur 2 gélules). A noter qu'aucun effet secondaire inhabituel n'a été rapporté par ces usagers habitués à consommer de la MDMA. La benzylpipérazine (BZP) n'a été quant à elle retrouvée que sur un seul site (Toulouse).

- **La présence de la 4-Fluoroamphétamine à 15%**

Le produit supposé contenir de l'amphétamine, contenait en fait de la 4-Fluoroamphétamine à 15%, après analyses. A noter que ce produit est apparu également en Belgique, en Finlande et en Croatie.

- **La présence de la 4 MMC (Méphedrone)**

Produit signalé à Paris (soirée privée) et à Metz. Il s'agissait d'une poudre blanche sniffée. L'utilisateur recherchait une endurance et les effets décrits étaient similaires à ceux retrouvés avec la cocaïne, les amphétamines et la MDMA.

Des forums internet en font état dans le cadre de consommations mixées avec d'autres substances légales (bk-MBDB et bk-MDMA). Deux suspicions de décès en ont été faites au Danemark mais elles ont été mal documentées.

- **L'apparition du COCA PEP**

Il s'agit d'un caillou blanc présenté comme une amphétamine. Le risque majeur est toutefois un désir pour l'individu d'en consommer à nouveau rapidement après une prise. Les résultats d'analyse ont mis en évidence uniquement la lidocaïne.

- **La présence de l'adrénaline**

Une ampoule d'adrénaline a été collectée en février 2009 auprès d'usagers dits « initiés » et expérimentateurs à Bordeaux. La diffusion de ce produit serait rare. Les symptômes retrouvés étaient ceux d'une sensation de mort imminente avec tachycardie et une sensation de « jambes coupées ». Les résultats d'analyse ont bien retrouvé de l'adrénaline mais faiblement dosée.

- **L'apparition de l'étoile rouge (LSD)**

Le produit supposé était de la mescaline dite « étoile rouge » et avait été signalé dès 2008 (Avignon, Montpellier et Bordeaux). Il s'agit d'un produit qui possède une grande réputation en espace festif techno mais nouveau pour la plupart des usagers. Les résultats d'analyse ont montré qu'il s'agissait de LSD.

- **Analyse des analogues cannabinoïdes**

En ce qui concerne les analogues cannabinoïdes, une première collecte en mai 2008 d'un échantillon (SPICE et GORILLA) n'a pu identifier après analyse de produit psychoactif (ni THC ni ceux annoncés -salvinorine et mitragynine-).

Le réseau Early Warning System a permis à l'OFDT de recueillir 3 spectres de masse d'analogues cannabinoïdes dont deux retrouvés dans des échantillons de SPICE en Allemagne et en Autriche et un autre identifié par les douanes Américaines. Deux de ces analogues ont été identifiés dans les premiers échantillons ainsi que dans quatre autres variétés de SPICE collectées dans un deuxième temps.

Au total, pour l'année prochaine, une extension du réseau au niveau national est prévue, en recherchant l'adhésion de structures d'accueil dans des régions non représentées (là où il n'y a ni site TREND ni CIRDD). Une extension aux DDASS afin d'avoir un accès plus rapide au produit et surtout aux informations sur le contexte d'usage en cas d'overdose à l'héroïne est également souhaitée.

Commentaires de la Commission

La Commission souhaite un renforcement de la diffusion des informations collectées par l'intermédiaire du dispositif SINTES et de la collaboration avec les CEIP.

La séance est levée à 18 heures.