

Direction de l'évaluation des médicaments  
et des produits biologiques  
Service de l'Evaluation et de la Surveillance du risque  
et de l'Information sur les médicaments  
Département Stupéfiants et Psychotropes

Saint-Denis, le

## COMMISSION NATIONALE DES STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES

*Compte-rendu de la 80<sup>ième</sup> réunion du 12 juin 2008  
Adopté le 23 octobre 2008*

<b>LISTE DES PARTICIPANTS</b>	<b>2</b>
<b>1. DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS</b>	<b>3</b>
<b>2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 17 AVRIL 2008</b>	<b>3</b>
<b>3. RÉSULTATS 2007 DE L'ENQUÊTE OPPIDUM (OBSERVATOIRE DES PRODUITS PSYCHOTROPES ILLICITES OU DÉTOURNÉS DE LEUR UTILISATION MÉDICAMENTEUSE)</b>	<b>4</b>
<b>4. RÉSULTATS 2007 DE L'ENQUÊTE NATIONALE SUR LA SOUMISSION CHIMIQUE</b>	<b>12</b>
<b>5. RÉSULTATS 2007 DE L'ENQUÊTE OSIAP (ORDONNANCES SUSPECTES, INDICATEUR D'ABUS POSSIBLE)</b>	<b>16</b>

## **LISTE DES PARTICIPANTS**

### **ETAIENT PRÉSENTS**

#### **MEMBRES DE LA COMMISSION NATIONALE DES STUPEFIANTS ET DES PSYCHOTROPES**

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

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

Mme JEANFRANCOIS, représentant le Directeur de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins,

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

Mme DORLEAC, représentant le Directeur Général des Entreprises,

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

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

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

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

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

M. MALLARET, Président,

M. LAGIER, Vice-Président,

M. BEAUGRAND, M. BEAUVÉRIE, M. BELHADJ-TAHAR, M. BINDER, M. DALLY, Mme DJEZZAR,

Mme GERBAUD, M. KAMMERER, M. KRAKOWSKI, Mme LAPEYRE-MESTRE, Mme MASSOUBRE,

M. QUESTEL, Mme SIBENALER, M. TURCANT.

#### **PARTICIPAIENT À LA RÉUNION**

Dans le cadre du point 3 : Mme MICALLEF (CEIP de Marseille)

Dans le cadre du point 4 : Mme KATZ (MILDT)

Dans le cadre du point 5 : M. ARNAUD (membre du Groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments »),

#### **SECRÉTARIAT DE LA COMMISSION**

Mme COURNÉ, Mme FABREGUETTES, Mme MESSINA.

### **ÉTAIENT EXCUSÉS**

Mme ARDITTI, représentant le réseau de Toxicovigilance.

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

M. JULIEN, représentant la Directrice des Sports,

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

Mme LAINÉ-CESSAC, Vice-président de la Commission nationale de pharmacovigilance.

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

Mme BUREL, M. LAQUEILLE, M. PEPIN, M. POLOMENI, M. PORTAL, Mme THÉVENOT, Mme WIEVIORKA.

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

Aucune situation de conflit d'intérêt important, susceptible de faire obstacle à la participation des experts à la délibération, n'a été identifiée, ni déclarée, au cours de la séance de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 12 juin 2008.

## **2. ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 17 AVRIL 2008**

Le compte-rendu de la réunion du 17 avril 2008 est adopté, à l'unanimité des membres présents, sous réserve des modifications suivantes :

Page 4 : remplacer « Daytrana® se présente sous la forme de patchs matriciels disponibles dans 4 dosages : 10 mg, 15 mg, 20 mg et 40 mg. » par « Daytrana® se présente sous la forme de patchs matriciels disponibles dans 4 dosages : 10 mg, 15 mg, 20 mg et **30** mg. »

### 3. RÉSULTATS 2007 DE L'ENQUÊTE OPPIDUM (OBSERVATOIRE DES PRODUITS PSYCHOTROPES ILLICITES OU DÉTOURNÉS DE LEUR UTILISATION MÉDICAMENTEUSE)

OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est une étude pharmaco-épidémiologique nationale transversale annuelle. Elle s'appuie sur un réseau de structures spécialisées dans la prise en charge des addictions. Elle permet de recueillir, grâce aux professionnels de terrain, des informations sur les modalités de consommations de l'ensemble des substances psychoactives prises la semaine précédant l'enquête par les patients présentant un abus, une pharmacodépendance ou sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés.

Le Centre associé du CEIP de Marseille présente les résultats de la 19<sup>ème</sup> enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) qui s'est déroulée du 1 au 31 octobre 2007. Les résultats de cette enquête sont comparés à ceux des enquêtes précédentes.

#### 1. Bilan qualité des fiches

Le nombre de centres ayant participé à la 19<sup>ème</sup> enquête est de 128, soit une progression de 8% par rapport à l'enquête précédente.

Le nombre de fiches collectées en 2007 a battu un record historique avec 5 149 fiches patients (augmentation de 37,7% par rapport à 2006) et 10 715 fiches produits (augmentation de 36% par rapport à 2006).

L'année 2007 a également été marquée par la mise en place de l'étude pilote e-OPPIDUM permettant la télédéclaration et l'utilisation d'une nouvelle fiche de recueil d'informations. La base de données OPPIDUM comprend 35 293 fiches et 71 724 fiches produits collectées depuis sa création en 1990. Cette année, ont été ajoutés 28 substances psychoactives dont

- 5 génériques
- 3 médicaments étrangers : Stilnoct®, Sintalgon®, Dorom®

#### 2. Résultats généraux

##### ✓ Caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée

L'âge moyen des sujets est de 32 ans et reste stable par rapport aux années précédentes. De même, la proportion de femmes (21%) reste stable au fil des enquêtes.

##### ✓ Caractéristiques socio-économiques

L'insertion professionnelle des sujets ainsi que leurs revenus tendent à s'améliorer au fur et à mesure des enquêtes.

Quarante-cinq pour cent des patients exercent une activité professionnelle (contre 41% en 2006) et 57% perçoivent des revenus réguliers (contre 50% en 2006).

Un tiers des patients vit en couple, cette donnée est stable par rapport aux années précédentes.

##### ✓ Comparaison entre le 1<sup>er</sup> psychotrope consommé et le premier produit ayant entraîné une dépendance en 2007

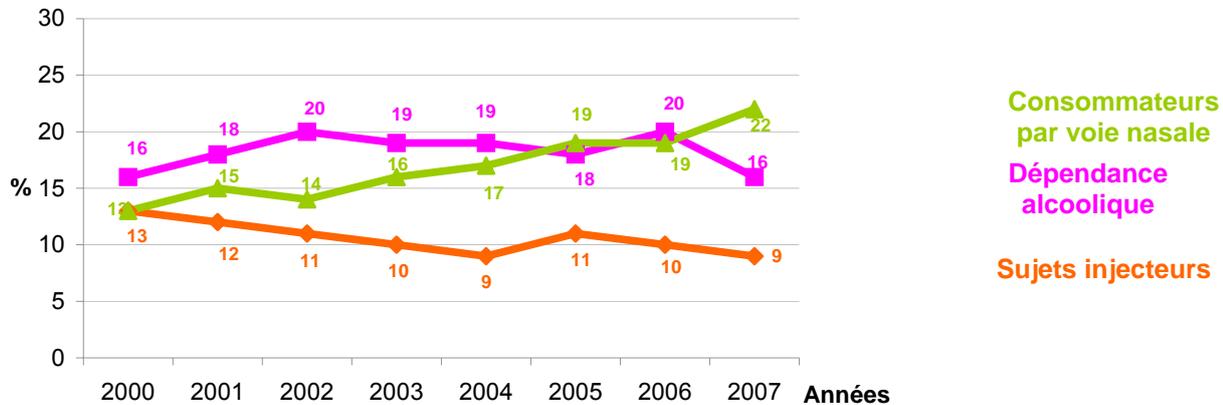
	Cannabis	Héroïne	Cocaïne	Buprénorphine haut dosage
<b>1<sup>er</sup> produit consommé</b>	3814 (77%)	597 (12%)	112 (2%)	31 (1%)
<b>1<sup>er</sup> produit ayant entraîné une dépendance</b>	873 (18%)	3381 (70%)	169 (3%)	96 (2%)

Le cannabis reste le premier produit psychotrope consommé (cité sur 77% des fiches patients exploitées). Comme en 2006, il est le premier produit ayant entraîné une dépendance dans 18% des cas contre 70% pour l'héroïne. Le nombre de signalements de primo consommation de buprénorphine haut dosage (BHD) et l'implication de la BHD comme premier produit ayant entraîné une dépendance

est à surveiller. En effet, il a doublé par rapport à 2006 alors que le nombre total de fiches recueillies n'a pas augmenté dans les mêmes proportions.

### ✓ Comportements de consommation

**Dépendance alcoolique ; diverses voies d'administration des substances (alcool excepté) :**



Quels que soient les produits consommés, la légère augmentation de la pratique de l'injection constatée entre 2004 et 2005, n'est pas confirmée puisqu'elle diminue encore légèrement cette année (relevée chez 9% des sujets). En revanche, par rapport à 2006, la consommation par voie nasale augmente légèrement (22% en 2007 contre 19% en 2006).

### ✓ Les produits consommés

A partir des fiches patients exploitées, 10 715 produits ont été décrits pour l'enquête de 2007 [en augmentation de 36% par rapport à l'enquête 2006 (7 737 fiches produits)].

Le nombre moyen de substances consommées, qui est de 2,1, reste stable par rapport aux années précédentes. Cinquante-neuf pour cent des sujets consomment au moins 2 produits (57% en 2006). La proportion de sujets consommant plus de 3 produits s'élève à 13% (14% en 2006).

#### - Traitements de substitution aux opiacés

Soixante-seize pour cent des sujets inclus dans l'enquête suivent un traitement de substitution de la dépendance aux opiacés dans le cadre d'un protocole médical ; il s'agit de buprénorphine haut dosage pour 40% d'entre eux et de méthadone pour 59% (résultats relativement similaires à ceux relevés pour les années 2005 et 2006).

#### Traitement par Buprénorphine haut dosage (BHD)

Mille six cent quatre vingt onze (1691) patients sont consommateurs de BHD (soit 33% de l'ensemble des patients, taux stable par rapport à 2004 et 2005).

La spécialité consommée est le Subutex® dans 84,8% des cas, un générique (Buprénorphine Arrow® ou Merck®) dans 15,2% des cas.

La proportion des personnes qui consomment le Subutex® en dehors d'un protocole médical se maintient à un taux assez faible (7%) au profit des patients pris en charge dans le cadre d'un protocole médical (93% des consommateurs). Parmi les personnes traitées par une spécialité générique du Subutex®, 96% d'entre elles suivent un protocole médical.

## Buprénorphine Haut Dosage (Subutex® + génériques) sous protocole de substitution

Mode de consommation*	BHD sous protocole de substitution		
	2005	2006	2007
Dose en mg (moyenne +/- ds) (min-max)	8,3 ± 7,0 (0,2-6,4)	<b>8,9 ± 12,6</b> <b>(0,2-224)</b>	<b>7,9 ± 5,6</b> <b>(0,2-94)</b>
Dose > 32mg/j	0,8% (n=9)	1% (n=11)	0,1% (n=2)
Voie orale ou sublinguale	90%	90%	92%
Voie nasale	8%	<b>10%</b>	<b>9%</b>
Voie inhalée	0% (n=5)	1% (n=10)	0% (n=7)
Voie I.V. (Intraveineuse)	13%	<b>10%</b>	<b>8%</b>
Obtention illégale	9%	9%	<b>8%</b>
<b>Consommations associées</b>			
Nombre de produits (m ± ds)	2,1 ± 1,2	2,1 ± 1,2	2,2 ± 1,2
Dépendance alcoolique	18%	18%	16%
Benzodiazépines et apparentés	23%	24%	25%
dont flunitrazépam	2%	2%	1%
dont clonazépam	4%	3%	3%
Cocaïne	11%	10%	9%
Héroïne	13%	13%	<b>16%</b>
Usager de drogues par voie IV	16%	13%	12%

\*Les patients peuvent avoir plusieurs modes de consommation. La somme des pourcentages peut donc être supérieure à 100%.

Sous protocole médical, la dose quotidienne moyenne de BHD consommée (7,9 mg ± 5,7) est légèrement inférieure à celles rapportées les 2 années précédentes, qui étaient alors de 8,9 ± 12,6 et 8,3 ± 7,0.

La pratique du « sniff » (9% de ces patients) et l'utilisation de la voie IV (8% des patients) sont en légère baisse.

### ~ Buprénorphine Haut Dosage sous protocole de substitution : Comparaison entre Subutex® et génériques

Données socio-démographiques	Subutex	BHD génériques*
Premier contact avec la structure de soins	17%	<b>13%</b>
Age moyen	32,8 ± 8,3	32,2 ± 8,5
% Homme	81%	84%
Niveau d'étude supérieur	10%	9%
Vie en couple	35%	<b>30%</b>
Activité professionnelle	47%	<b>44%</b>
Logement stable	81%	<b>76%</b>

\* Spécialités : BHD Arrow®, BHD Merck®

Mode de consommation	Subutex	BHD génériques*
Dose en mg (moyenne +/- ds) (min-max)	8,1 ± 5,8	7,1 ± 4,8
Voie orale ou sublinguale	91%	97%
Voie nasale	9%	10%
Voie inhalée	0% (n=6)	0% (n=1)
Voie I.V.	9%	4%
Obtention illégale	8%	10%
<b>Consommations associées</b>		
Nombre de produits (m ± ds)	2,1 ± 1,2	2,3 ± 1,3
Benzodiazépines et apparentés	25%	27%
dont flunitrazépam	1%	0%
dont clonazépam	3%	3%
Cocaïne	9%	9%
Héroïne	16%	14%
Usager de drogues par voie IV	12%	8%

\* Spécialités : BHD Arrow®, BHD Merck®

Dans le groupe des génériques, la dose moyenne de BHD consommée est légèrement inférieure (7,1 milligrammes ± 4,8), par rapport aux patients traités par le princeps.

En outre, l'injection par voie intraveineuse est moins fréquente (4% contre 9%) et la consommation d'héroïne est moins importante (14% contre 16%) chez les sujets traités par des génériques. En revanche, le nombre de produits associés à la consommation de buprénorphine est plus important chez les patients traités par un générique.

#### ~ Buprénorphine Haut Dosage hors protocole de substitution

Mode de consommation*	BHD hors protocole de substitution		
	2005	2006	2007
Dose en mg (m +/- ds) (min-max)	12,1 ± 11,4	19,2 ± 37,3	9,7 ± 6,6
Voie orale ou sublinguale	44%	44%	55%
Voie nasale	30%	35%	34%
Voie inhalée	8%	2%	2%
Voie I.V.	34%	30%	24%
<b>Obtention illégale</b>	<b>86%</b>	<b>82%</b>	<b>92%</b>
<b>Consommations associées</b>			
Nombre de produits (m ± ds)	2,7 ± 1,3	2,6 ± 1,2	2,9 ± 1,5
Benzodiazépines et apparentés	24%	18%	20%
dont flunitrazépam	6%	3%	2%
dont clonazépam	6%	3%	6%
Cocaïne	22%	19%	25%
Héroïne	37%	48%	40%
Usager de drogues par voie IV	40%	33%	30%

\* Spécialités : BHD Arrow®, BHD Merck®

La dose quotidienne de BHD consommée par les patients en dehors d'un protocole médical est nettement moins élevée par rapport à celle rapportée par les enquêtes des deux années précédentes

(9,7 ± 6,6 en 2007 contre 19,2 ± 37,3). Le pic observé en 2006 était dû à une dose importante consommée par quelques patients.

L'obtention illégale reste le moyen d'obtention le plus utilisé et tend à augmenter de façon très importante (92% en 2007 contre 82%)

La pratique du « sniff » est stable (34%) tandis que l'utilisation de la voie IV continue à diminuer (24% en 2007 contre 30% en 2006 et 34% en 2005). La hausse importante de la consommation d'héroïne chez ces usagers de buprénorphine, marquée en 2006, n'est pas confirmée en 2007.

### Traitement par méthadone

Mode de consommation	2005	2006	2007
Dose en mg (moyenne +/- ds) (min-max)	59,4 ± 30,3	62,5 ± 35,5	62,2 ± 32,7
Voie orale	100%*	<b>100%*</b>	100%*
Obtention illégale	3,6%	<b>5,5</b>	5,5%
<b>Consommations associées</b>			
Nombre de produits (m ± ds)	2,3 ± 1,2	2,3 ± 1,3	2,2 ± 1,3
Benzodiazépines et apparentés	26%	27%	22%
dont flunitrazépam	1%	1%	1%
dont clonazépam	3%	4%	3%
Cocaïne	12%	11%	11%
Héroïne	17%	<b>16%</b>	<b>19%</b>
Usager de drogues par voie IV	9%	<b>8%</b>	<b>7%</b>

\* 2 à 4 personnes (IV ou sniff)

La dose quotidienne moyenne est d'environ 62 mg, légèrement augmentée par rapport à 2005 mais stable en comparaison des données retrouvées l'année précédente.

Alors que la consommation associée de benzodiazépines est plus faible cette année (22% contre 27% en 2006), celle d'héroïne augmente (19% contre 16% en 2006).

#### - Les benzodiazépines et apparentés

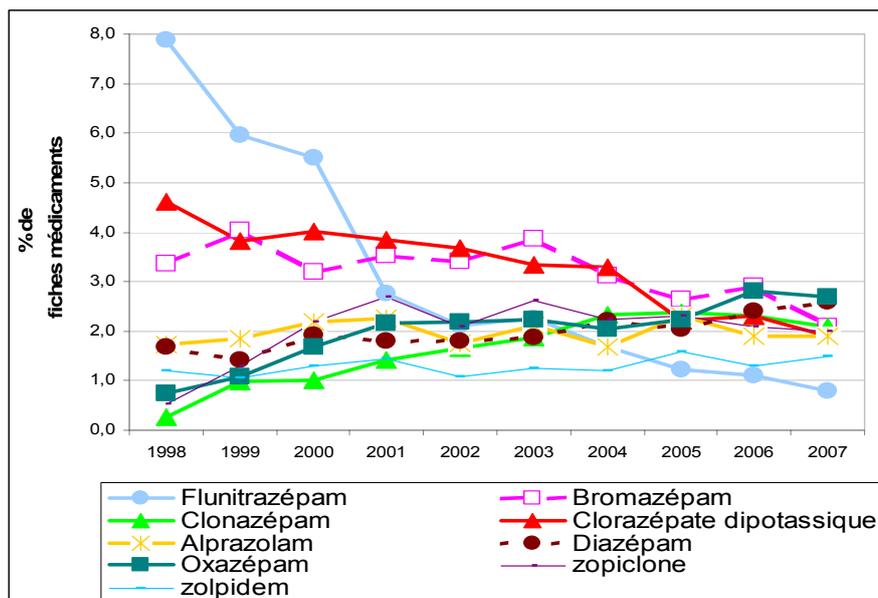
Les 10 premières molécules les plus mentionnées sont par ordre décroissant : l'oxazépam (188 citations), le diazépam (178 citations), le bromazépam (148 citations), le clonazépam (143 citations), la zopiclone (139 citations), l'alprazolam (131 citations), le clorazépate dipotassique (128 citations), le zolpidem (101 citations), le flunitrazépam (55 citations) et le prazépam (43 citations). Ce classement présente quelques modifications en comparaison de celui retrouvé à l'issue de l'enquête 2006. Les 3 premières molécules sont toujours les mêmes mais dans un ordre différent.

L'oxazépam se classe en première position (au 2<sup>ème</sup> rang dans l'enquête 2006) et le diazépam en 2<sup>ème</sup> place (retrouvé à la 3<sup>ème</sup> place dans l'enquête précédente), tandis que le bromazépam se retrouve au 3<sup>ème</sup> rang du classement en 2007 (1<sup>er</sup> en 2006).

Concernant le flunitrazépam, le nombre de citations a continué de baisser en 2007 (55) par rapport aux années précédentes (59 citations en 2005, 78 citations lors de l'enquête 2004 et 107 citations lors de l'enquête 2003).

Le graphique ci-après présente pour chaque benzodiazépine l'évolution depuis 1998 de la part qu'elle représente sur l'ensemble des médicaments signalés.

## Les benzodiazépines : évolution depuis 1998



## Indicateurs de détournement pour les principales benzodiazépines et apparentés

	Nb Fiches	Augment° dps 6 mois	Dose > AMM	Dose > 2AMM	Souf. à l'arrêt	abus/dépendance	Obtention illégale	Prise conc alcool
Oxazépam	188	21%	19%	4%	45%	55%	16%	29%
Diazépam	178	30%	11%	1%	50%	60%	17%	34%
Bromazépam	148	20%	7%	2%	49%	59%	20%	31%
Clonazépam	143	21%	21%	7%	49%	62%	28%	28%
Zopiclone	139	10%	24%	3%	30%	31%	5%	16%
Alprazolam	131	25%	9%	3%	44%	46%	15%	26%
Clorazépate dipot.	128	16%	9%	3%	38%	52%	19%	30%
Zolpidem	101	9%	24%	6%	25%	21%	6%	9%
Flunitrazépam	55	16%	53%	32%	62%	77%	49%	34%

- BZD avec indicateur le + élevé
- BZD avec indicateur en 2ème position
- BZD avec indicateur en 3ème position

Les indicateurs de pharmacodépendance et de détournement retenus pour les benzodiazépines sont :

- l'augmentation des doses depuis 6 mois ;
- une dose supérieure à celle recommandée dans l'AMM ;
- une dose supérieure à 2 fois celle recommandée dans l'AMM ;
- la souffrance à l'arrêt ;
- les cas d'abus/dépendance ;
- l'obtention illégale ;
- la prise concomitante d'alcool.

Bien que la consommation de **flunitrazépam** soit peu signalée, ses indicateurs de détournement restent très importants avec cinq indicateurs au niveau le plus élevé (53% des doses > à l'AMM, 32%

des doses > à 2 fois l'AMM, 57% de souffrance à l'arrêt, 77% d'abus/dépendance, 49% d'obtention illégale). Il faut cependant noter que ces pourcentages ont diminué par rapport à 2006.

Le **diazépam** présente également plusieurs indicateurs de détournement élevés (30% d'augmentation des doses depuis 6 mois et 34% de prise concomitante d'alcool).

Pour le **clorzépaté dipotassique**, un seul indicateur (« obtention illégale du produit ») se classe en 3<sup>ème</sup> position, confirmant ainsi l'efficacité des mesures réglementaires prises en 2005 pour limiter le détournement de ce principe actif.

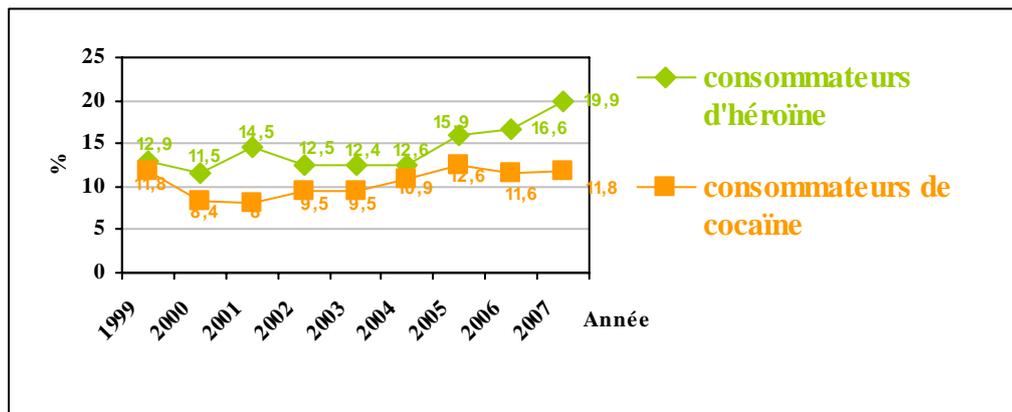
S'agissant de l'**oxazépam**, benzodiazépine la plus signalée, ses indicateurs de détournement semblent moins importants.

Pour le clonazépam, les indicateurs restent relativement importants.

### - Produits illicites

La consommation d'héroïne continue à s'accroître en 2007 (19,9% des patients de l'enquête consomment de l'héroïne) alors que l'usage de cocaïne se stabilise (11,8% des patients).

#### Consommation de produits illicites :



L'administration de l'héroïne par la voie nasale (« sniff »), principale voie utilisée, est de 76% (74% en 2006), la pratique de l'inhalation est retrouvée chez 16% des consommateurs. La voie IV, toutes substances confondues, est légèrement moins utilisée en 2007 qu'elle ne l'était en 2006 (elle concerne 21% des sujets contre 27% en 2006).

En 2007, la pratique du « sniff » de cocaïne augmente légèrement. La part attribuée à cette pratique reste également moins forte que pour l'héroïne (60% des patients usagers de cocaïne consomment le produit par voie nasale contre 55% en 2005). Concernant les autres modes de consommation de cocaïne, on constate que l'utilisation de la voie IV est en légère baisse (27% des consommateurs) et l'inhalation (30% des sujets) est relativement stable en comparaison des observations de 2005.

### CONCLUSION

En comparaison des résultats obtenus en 2006, les données 2007 mettent en évidence une augmentation de la voie nasale accompagnée de la stabilisation de l'injection.

On peut aussi observer une augmentation de l'utilisation de la méthadone par rapport à la buprénorphine dans les traitements de substitution.

Parmi les consommateurs de buprénorphine, 15% utilisent des génériques de BHD.

Le pourcentage de consommateurs d'héroïne (19,9% des sujets de l'enquête) relevé en 2007 est plus important que lors des années précédentes et atteint ainsi le niveau le plus élevé qui ait été enregistré depuis 1997. La part du sniff d'héroïne est stable puisqu'elle est passée de 74 % en 2006 à 76% en 2007.

Concernant les indicateurs de détournement des benzodiazépines, le flunitrazépam reste toujours la benzodiazépine avec les indicateurs des plus élevés.

### Conclusion de la Commission

**La Commission considère qu'OPPIDUM constitue un outil de veille sanitaire primordial pour identifier et suivre l'évolution des produits consommés par les toxicomanes et leur comportement. Le centre correspondant de Marseille a cette année encore conduit une enquête**

de qualité. Même si les données recueillies ne sont pas statistiquement représentatives de la population présentant une addiction, elles permettent de dégager des tendances observées dans les structures spécialisées de soins aux toxicomanes.

Les données recueillies permettent ainsi de voir qu'il n'y a pas d'augmentation importante de l'usage des sulfates de morphine comme traitement de substitution aux opiacés en France. Par ailleurs, la proportion de patients traités par un générique de Subutex® et inclus dans OPPIDUM semble similaire à celle rapportée au niveau national par d'autres sources de données.

La Commission note que l'ajout d'un item sur la galénique des médicaments consommés permettra de collecter, lors de la prochaine enquête, des données sur la consommation de méthadone sous forme de sirop ou de gélules.

OPPIDUM présente également l'intérêt d'investiguer dans des milieux particuliers tels que le milieu pénitentiaire. La Commission souhaite que ces résultats lui soient présentés lors d'une prochaine réunion de la Commission.

Enfin, la mise en place de l'observatoire OPEMA (Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire) à l'automne 2008 permettra de disposer de données concernant les patients toxicomanes suivis par des médecins généralistes. Elles compléteront et seront comparées aux données issues d'OPPIDUM.

## 4. RÉSULTATS 2007 DE L'ENQUÊTE NATIONALE SUR LA SOUMISSION CHIMIQUE

En 2003, l'Afssaps a mis en place une enquête prospective annuelle afin de disposer de données exhaustives sur les cas de soumission chimique en France.

Le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) est chargé du recueil et de l'évaluation des cas notifiés le plus souvent par 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 qui centralise et analyse l'ensemble des données ainsi recueillies, présente les résultats de l'enquête pour l'année 2007.

### 1. Définitions

#### ▪ La soumission chimique

La soumission chimique est définie comme l'administration à des fins criminelles (viol, acte de pédophilie) ou délictuelles (violence volontaire, vol) d'un ou de plusieurs produits psychoactifs, à *l'insu de la victime ou sous la menace*.

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 sont signalées ou suspectées ;
- l'utilisation d'une substance psychoactive est identifiée ou suspectée ;
- les données cliniques et la chronologie des faits sont compatibles avec la pharmacologie de la substance utilisée.

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

- ✓ Imputabilité vraisemblable

Dans cette catégorie, les 3 critères doivent être réunis :

- l'agression ou la tentative d'agression sont documentées par un dépôt de plainte ou un 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 douteuse

La documentation incomplète 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, ce qui peut être expliqué par leur réalisation tardive après les faits,
  - ~ aucune analyse n'a été effectuée.

#### ▪ La vulnérabilité chimique

Dans certains cas, les victimes ont consommé *volontairement* des substances psychoactives médicamenteuses ou non (alcool, cannabis ...) qui les ont fragilisées et rendues plus vulnérables à une agression (agression sexuelle, vol ou violence). Ces cas sont alors définis comme des cas de vulnérabilité chimique. Ils 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.

## 2. Résultats 2007 de l'enquête nationale (n°3)

En 2007, 220 observations ont été recueillies. Elles proviennent de laboratoires d'analyses toxicologiques (114), de structures hospitalières (44), des Urgences médico-judiciaires d'Ile de France (32), de services de médecine légale (11), de victimes (11), de médecins libéraux (6) ou d'autres professionnels de santé (2).

Parmi ces 220 notifications, 123 (56%) sont des cas de soumission chimique, 36 (16%) des cas de vulnérabilité chimique et 61 (28%) ont été exclues de l'étude car elles ne sont pas suffisamment documentés ou sans rapport avec la soumission ou la vulnérabilité chimique.

### 2.1. Cas de soumission chimique : 123 cas (56%)

#### 2.1.1. Cas vraisemblable de soumission chimique : 67 cas (30,5%)

##### ✓ Cas concernant des adultes : 56 cas

Les victimes, âgées en moyenne de 35,7 ans, sont aussi bien des femmes (27) que des hommes (29). Dans 15 cas, elles prenaient un traitement psychoactif susceptible d'accroître les effets des substances utilisées par l'agresseur. Dans 28 cas, la victime ne suivait pas de traitement habituel. L'information n'est pas signalée dans les autres cas.

Les agressions rapportées sont le plus souvent des vols (27 cas) ou des agressions sexuelles (22 cas dont 5 cas associés à un vol). Dans 10 cas, il y a eu une tentative d'agression et dans 2 cas une sédation.

Les faits ont fait l'objet d'un dépôt de plainte dans 43 cas. Deux cas n'ont pas donné lieu à une plainte. Dans 11 cas, cette information n'est pas connue.

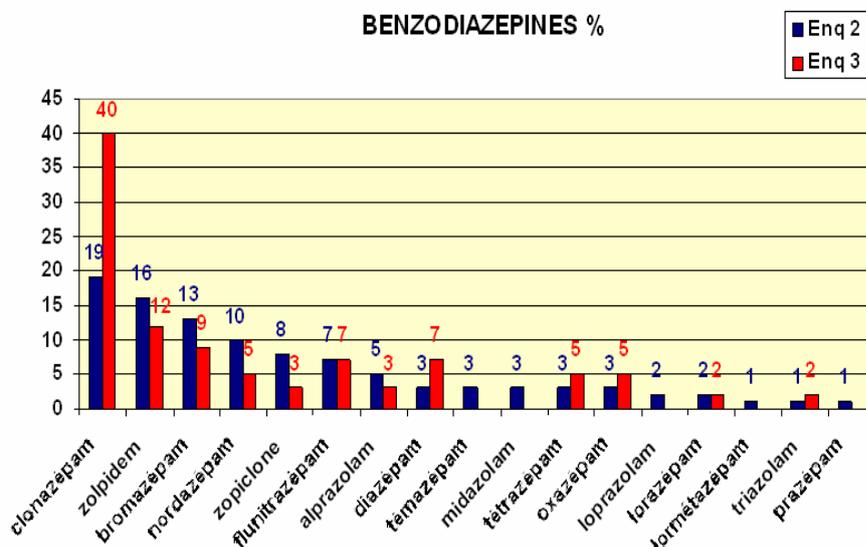
##### ✓ Cas de maltraitance infantile (≤ 15 ans) : 11 cas

Les victimes, 7 filles et 4 garçons, sont âgées entre 2 et 14 ans. Elles ont subi une agression sexuelle (8 cas), des maltraitances (2 cas) ou une tentative d'agression (1 cas). Quand ils sont signalés (8 cas), les auteurs des faits sont les parents ou des camarades. Un dépôt de plainte a été enregistré dans 9 cas. L'information n'est pas précisée dans 2 cas.

##### ✓ Substances identifiées

L'identification des substances a été réalisée dans divers milieux biologiques : sang (53 cas), urines (50 cas) et cheveux (22 cas) ainsi que sur des boissons (4 cas) ou des vomissures (1 cas).

Les analyses toxicologiques ont été réalisées par des techniques chromatographiques en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse ou bien en phase liquide couplées à une barrette de diode ou un spectromètre de masse. Les substances ainsi identifiées sont le plus fréquemment des médicaments anxiolytiques et hypnotiques appartenant à la famille des benzodiazépines et apparentés (58 mentions chez 50 victimes), avec une prédominance du clonazépam (23 cas).



Les autres substances identifiées sont notamment des antihistaminiques H1 indiqués dans l'insomnie, des antalgiques et des neuroleptiques. Dans cette enquête, l'utilisation d'anesthésiques, et en particulier de GHB n'est pas retrouvée. Les substances non médicamenteuses sont l'alcool (1 cas) ou un stupéfiant illicite (3 cas).

### **2.1.2. Cas douteux de soumission chimique : 56 cas (25,5%)**

Les victimes, âgées en moyenne de 28,3 ans, sont majoritairement des femmes (38). Deux sont mineures.

Les agressions rapportées sont des agressions sexuelles (20 cas) ou des vols (9 cas). Dans 28 cas, il y a eu une tentative d'agression.

Les faits ont donné lieu à un dépôt de plainte dans 23 cas. L'information n'est pas connue pour 23 dossiers. Dans les autres cas, aucune plainte n'a été déposée.

Ces cas sont classés comme douteux en raison :

- de l'absence d'analyses toxicologiques (13 cas) ;
- de résultats d'analyses négatifs (9 cas) ;
- de résultats d'analyses douteux (10 cas) ;
- de l'utilisation de techniques analytiques immunochimiques (3 cas) ;
- de données cliniques insuffisantes (18 cas) ;
- de données cliniques et toxicologiques insuffisantes (3 cas).

## **2.2. Cas de vulnérabilité chimique : 36 cas (16%)**

### **2.2.1. Consommation volontaire de médicaments : 5 cas**

Toutes les victimes sont des femmes, âgées en moyenne de 39,6 ans. Elles ont été victimes d'une agression sexuelle (4 cas) ou d'une tentative d'agression (1 cas) ayant donné lieu à une plainte dans la totalité des cas. Les substances retrouvées appartenaient à leur traitement habituel.

### **2.2.2. Consommation volontaire de substances non médicamenteuses : 29 cas**

Dans la majorité des cas, les victimes sont des femmes jeunes (27 cas) dont l'âge moyen est de 21,1 ans. Cinq sont des mineurs.

Les agressions, le plus souvent sexuelles (21 cas), ou tentatives d'agression (7 cas) sont survenues dans un lieu festif (11 cas) ou au domicile (5 cas). Elles ont été suivies d'un dépôt de plainte dans 23 cas. L'information n'est pas précisée dans 4 cas.

Les substances principalement retrouvées sont l'alcool (26 cas), le cannabis (14 cas) et la cocaïne (1 cas). L'alcool est associé au cannabis dans 10 cas.

### **2.2.3. Consommation volontaire de médicaments et de substances non médicamenteuses : 2 cas**

Il s'agit de 2 femmes, âgées de 39 et 47 ans, prenant des médicaments psychoactifs dans le cadre d'un traitement médical. Elles ont été victimes d'une agression sexuelle après avoir consommé de l'alcool.

## **2.3. Cas exclus : 61 cas (28%)**

Soixante et un dossiers ont été exclus en raison d'une absence de documentation (42 cas) ou de l'absence de notion de soumission ou vulnérabilité chimique (19 cas).

## **Conclusion**

Dans cette 3<sup>ème</sup> enquête, 30% des cas notifiés correspondent à des cas vraisemblables de soumission chimique, contre 28 % dans l'enquête précédente. Les benzodiazépines restent les substances les plus fréquemment retrouvées, avec une augmentation du clonazépam et du diazépam.

Dans les cas de vulnérabilité chimique, l'utilisation de l'alcool est plus fréquemment retrouvée que dans l'enquête précédente (78% des cas contre 64%), et dans une moindre mesure celle du cannabis (39% contre 36%).

En 2007, 2 faits nouveaux sont également apparus : d'une part, la notification d'un cas survenu en milieu carcéral, et d'autre part, l'utilisation de « mélanges prêts à l'emploi ».

### Conclusion de la Commission

La Commission prend bonne note des résultats de cette enquête et souhaite qu'elle soit reconduite chaque année.

Ces résultats seront présentés lors d'une réunion sur la soumission chimique organisée par l'Afssaps le 19 septembre prochain dans le cadre de la Présidence Française de l'Union Européenne. Le programme de cette réunion comporte également la présentation des premières recommandations issues du groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments » pour limiter le risque de soumission chimique ainsi qu'une intervention de l'observatoire européen des drogues et toxicomanies qui exposera le rapport qu'il a réalisé sur l'étude et la prise en charge dans différents pays européens, des agressions sexuelles commises sur des personnes sous l'influence de substances psychoactives.

Cette réunion sera l'occasion pour les Etats Membres de partager leur expérience sur ce problème de santé publique.

Le représentant de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de Soins signale qu'elle va à nouveau sensibiliser le personnel hospitalier à la prise en charge des victimes de soumission chimique.

## 5. RÉSULTATS 2007 DE L'ENQUÊTE OSIAP (ORDONNANCES SUSPECTES, INDICATEUR D'ABUS POSSIBLE)

Le Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Toulouse présente les résultats de l'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) réalisée en 2007, à laquelle ont participé dix réseaux de pharmacies d'officine animés par les CEIP de Bordeaux, Caen, Grenoble, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris et Toulouse.

L'objectif de cette enquête est d'identifier les médicaments détournés à partir des ordonnances suspectes collectées.

### 1. Résultats de l'enquête OSIAP 2007

En mai et novembre 2007, 2229 et 1931 pharmacies ont été contactées soit 10,0% et 8,6% des pharmacies françaises.

Le taux de participation des pharmacies contactées a été de 40,2% en mai 2007 et 38,0% en novembre 2007. Ainsi, 733 pharmacies ont répondu à l'enquête.

Sur l'ensemble des pharmacies ayant participé, 13,4% ont signalé au moins une ordonnance suspecte en mai 2007 et 17,1% en novembre 2007.

Au total, 292 ordonnances suspectes mentionnant 460 médicaments ont été recueillies en 2007 contre 329 en 2006 recensant 514 médicaments.

#### - Caractéristiques des patients

Les patients concernés sont des hommes dans 43% en 2007, proportion stable par rapport à 2006. L'âge moyen de l'ensemble des patients est de  $45,99 \pm 18,15$  ans (femmes :  $47,03 \pm 17,53$  ans, hommes :  $45,02 \pm 18,54$  ans).

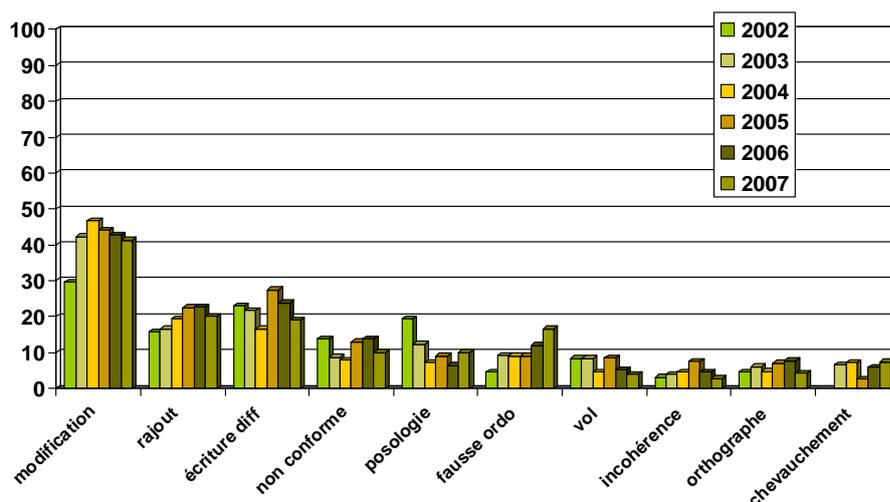
Dans 79,9% des cas, le patient est connu de l'équipe officinale qui a recueilli l'ordonnance.

#### - Caractéristiques des ordonnances suspectes

Les ordonnances suspectes sont des ordonnances sécurisées (22,2%), des ordonnances hospitalières (8,8%) et des ordonnances bizones (17,6%).

La répartition des ordonnances suspectes en fonction des critères de suspicion (modification de posologie ou de durée de prescription, rajout de médicament, écriture différente, prescription non conforme, posologie inadéquate, chevauchement, ordonnance falsifiée ou photocopiée, incohérence, vol et faute d'orthographe) est présentée dans l'histogramme ci-dessous.

Répartition des ordonnances suspectes en fonction des critères de suspicion :



En termes de critères de suspicion, la modification de posologie ou de durée de prescription apparaît au premier plan. L'écriture différente et le rajout de médicament restent également des falsifications courantes, même si ces critères ne sont plus en progression par rapport aux années antérieures.

La proportion de fausses ordonnances identifiées par les pharmaciens dans ce recueil est en progression par rapport aux années précédentes. L'utilisation plus fréquente de l'informatique pour rédiger les ordonnances peut expliquer ce phénomène.

Le vol d'ordonnances est de moins en moins signalé depuis 3 ans.

#### - **Médicaments identifiés**

Les principaux médicaments retrouvés sont les médicaments du système nerveux (56,1%), du système cardio-vasculaire (10,9%) puis des voies digestives et du métabolisme (8,7%).

Dans la classe « système nerveux central », les médicaments les plus souvent observés sont les hypnotiques et sédatifs (24,8%, en forte progression par rapport à l'année 2006). Les anxiolytiques (24,4% contre 29,3% en 2006) et les analgésiques opioïdes (13,6% contre 10,7% en 2006) se classent respectivement en seconde et troisième position.

Par ailleurs, la part des signalements des autres analgésiques et antipyrétiques (8,9%) des antimigraineux (1,9%) et des psychostimulants (1,9%) a augmenté.

Les 10 premiers principes actifs cités sont dans l'ordre décroissant de leur fréquence de citation :

- le zolpidem
- la buprénorphine
- la zopiclone,
- l'association paracétamol et codéine
- le bromazépam
- l'alprazolam
- le clorazépate dipotassique
- le lormétazépam
- le flunitrazépam
- l'association paracétamol et dextropropoxyphène
- l'oxazépam
- le méthylphénidate
- le clonazépam.

Il est à noter la progression notable de certains principes actifs en 2007 par rapport à 2006 tels que :

- la zopiclone (6,5% des citations versus 4,2%)
- l'association paracétamol et codéine (6,2% des citations versus 2,7%)
- l'alprazolam (5,5% des citations versus 4,9% en 2006)
- le lormétazépam (2,4% des citations versus 0,6%)
- le méthylphénidate (1,7% des citations versus 0,6%)

On note par ailleurs, une forte diminution du nombre de signalements concernant le bromazépam en 2007 par rapport à 2006 (6,2% des citations versus 11%). Cette molécule qui était classée en première position devant le zolpidem en 2006, se place désormais en cinquième position.

La forte diminution du nombre de signalements concernant le zolpidem en 2006 se confirme en 2007 (8,9% pour l'année 2007 contre 9,4% en 2006 et 18,2% en 2005). Cependant, le zolpidem se situe à nouveau en première position, suivi de la buprénorphine et de la zopiclone.

Depuis 2002, le nombre de signalements concernant l'alprazolam est en augmentation (5,5% des citations en 2007 contre 2% en 2002). A l'inverse, et hormis pour l'année 2005, le nombre de citations du flunitrazépam est toujours en recul régulier (7 citations seulement dans le recueil 2007, soit 2,4% des citations).

Dans une moindre mesure, on constate une diminution du nombre de citations pour le clonazépam et l'oxazépam en 2007 par rapport à 2006 (1,4% versus 3,3% pour le clonazépam, 1,7% versus 3% pour l'oxazépam). Toutefois, ces deux molécules se situent toujours dans les 10 premiers principes actifs retrouvés en fréquence de citation.

Cette année, les spécialités à base de cyamémazine et de bétaméthasone ne figurent pas dans les 10 médicaments les plus cités par OSIAP.

- **Médicaments les plus cités en 2006 présentation par région**



- **Profil des ordonnances**

- Ordonnances falsifiées

Les ordonnances falsifiées représentent 15,8% des ordonnances recueillies, en augmentation par rapport à 2006 (11,8%). La part des ordonnances sécurisées reste la même qu'en 2006 (12,8%).

Les patients qui ont présenté ces ordonnances sont plus fréquemment des hommes (55,3%). L'âge moyen est de  $36,4 \pm 10,9$  ans.

Les substances les plus mentionnées (nombre de citations  $\geq 2$ ) sont dans l'ordre décroissant : le zolpidem, l'alprazolam, et qui se trouvent légèrement devant le bromazépam, la buprénorphine et la zopiclone. Suivent ensuite le clonazépam, la méthadone et la dihydrocodéine.

- Ordonnances volées

Les ordonnances volées représentent 3,8% des ordonnances suspectes, en baisse par rapport à 2006 (5,2%). La part des ordonnances sécurisées a significativement diminué par rapport à l'an passé (19% en 2007 contre 35,3% en 2006).

Les patients sont, à part égale, des hommes et des femmes. Ils sont plus jeunes que les autres sujets identifiés dans les OSIAP ( $31,4 \pm 8,7$  ans).

Les substances les plus mentionnées (nombre de citations  $\geq 2$ ) sont dans l'ordre décroissant :

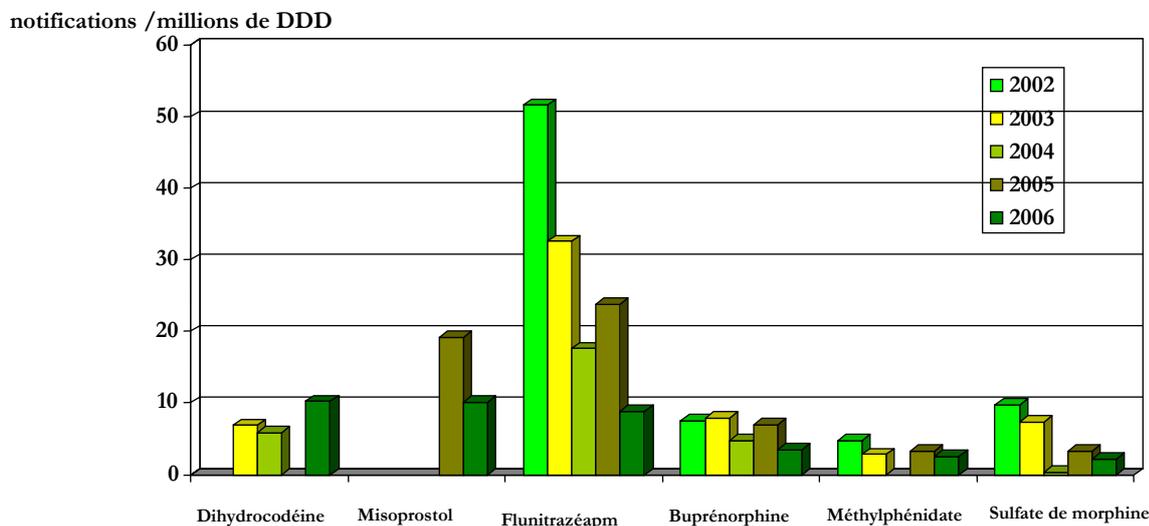
- zolpidem
- flunitrazépam,
- clonazépam.

Une citation concerne chacune des substances suivantes : buprénorphine, trihexyphénidyle et bromazépam.

### - Taux de détournement :

Le calcul du taux de détournement d'un médicament est effectué en pondérant le nombre de notifications qui le concerne par sa diffusion dans la population estimée en DDD (defined daily dose ou dose définie journalière).

L'évolution des taux de détournement, enregistrés entre 2002 et 2006, pour différentes substances est représentée dans le diagramme ci-après :



Les substances pour lesquelles le taux de détournement est le plus important sont la dihydrocodéine et le misoprostol. En 2006, le taux de détournement du flunitrazéapam a fortement chuté.

## 2. OSIAP notifiées hors enquête

Chaque année, quelques CEIP adressent au CEIP de Toulouse les OSIAP recueillies en dehors des périodes d'enquête. Les données alors collectées permettent d'observer un comportement plus « déviant » de la part des patients pris en compte dans le cadre de ce recueil.

Ainsi, 215 OSIAP ont été collectées en 2007 (162 en 2006). La totalité des CEIP a participé à ce recueil.

### - **Caractéristiques des patients**

Les patients sont de sexe masculin dans 47,5% des cas, l'âge moyen est de 41 ans.

Dans 72% des cas, le patient est connu de l'équipe officinale qui a recueilli l'ordonnance.

### - **Caractéristiques des ordonnances suspectes**

Les ordonnances suspectes sont des ordonnances sécurisées dans 27,2% des signalements. Les ordonnances falsifiées ou photocopiées représentent 55,7% des ordonnances recueillies et les ordonnances volées représentent 9,6% des ordonnances suspectes.

### - **Médicaments retrouvés**

Les médicaments les plus retrouvés sont ceux contenant du zolpidem, du bromazéapam, de la buprénorphine et de l'alprazolam. La morphine vient en 5<sup>ème</sup> position alors qu'elle n'apparaît pas dans les 10 substances les plus retrouvées pendant la période d'enquête.

## Conclusion pour l'année 2007

Le nombre de pharmacies contactées en 2007 par le réseau des CEIP a très légèrement diminué par rapport à l'enquête menée en 2006.

Les résultats obtenus pour l'année 2007 mettent cependant en évidence une diminution du nombre d'ordonnances identifiées. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette tendance :

- l'érosion de la motivation des pharmaciens participant à l'enquête,
- « l'efficacité » des mesures prises concernant certaines spécialités,

- la diminution du nombre d'ordonnances volées par rapport à l'enquête 2006.

Les benzodiazépines (et apparentées) restent les substances les plus fréquemment retrouvées dans le palmarès des spécialités citées : les médicaments renfermant le zolpidem se placent de nouveau en première position, devant les médicaments contenant de la buprénorphine. En troisième position, on retrouve la zopiclone.

Le bromazépam qui se situait en première position en 2006, se retrouve en cinquième position en 2007, derrière l'association paracétamol et codéine.

Les citations de clonazépam et de flunitrazépam sont, quant à elles, en diminution.

Il est à noter qu'aucun médicament générique à base de buprénorphine n'a été retrouvé dans les ordonnances suspectes au sein de l'enquête et hors enquête.

### **Conclusion de la Commission**

**Cette enquête annuelle est un outil toujours nécessaire pour évaluer le détournement et l'abus des médicaments.**

**La Communication de ces résultats à l'ensemble des pharmaciens d'officine pourrait les sensibiliser au problème de détournement des médicaments, à la détection des ordonnances suspectes et à leur signalement. La Commission demande à l'Afssaps d'étudier les différentes modalités de diffusion envisageables.**

**La diminution du nombre d'ordonnances sécurisées retrouvées dans cette enquête pourrait inciter à généraliser leur utilisation en particulier pour les psychotropes comme cela a été proposé à plusieurs reprises par la Commission.**

**L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 13h15.**