

CT022013023  
17/09/2013  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance  
Dr Evelyne FALIP

## Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information de la Pharmacodépendance–CT022013023

Séance du 11 juillet 2013 de 10h00 à 17h00 en salle A014

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Françoise HARAMBURU	Responsable	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amélie DAVELUY	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Responsable	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Danièle DEBRUYNE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Responsable	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Responsable	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claude BARJOUX	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Régis BORDET	Responsable	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne-Sylvie CAOUS	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques DESCOTES	Responsable	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Responsable	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth FRAUGER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène PEYRIERE	Responsable	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Responsable	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Responsable	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline VIGNEAU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Responsable	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Robert GARNIER	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Responsable	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
François CHAVANT	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maryse LAPEYRE-MESTRE	Responsable	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne ROUSSIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie JOUANJUS	Expert invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>			
Patrick MAISON	Directeur Adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance</b>			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS</b>			
Nathalie RICHARD	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Produits Stupéfiants et Psychotropes</b>			
Marie-Anne COURNE	Chef de Pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphane LUCAS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexandra BE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Audeline RATH-LAVIALLE	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie</b>			
Claire FERARD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Points	Sujets abordés	Action :	Avis EU nécessaire avant publication
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>		<b>Non</b>
1.1	Adoption du compte-rendu du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 28 mars 2013 (CT022013013)	Pour Adoption	
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>		
2.1	Enquête officielle d'addictovigilance du Stilnox® (zolpidem)	Pour avis	
2.2	Enquête officielle d'addictovigilance du LYRICA® (Prégabaline)	Pour avis	
<b>3.</b>	<b>Dossiers Thématique</b>		
3.1	Résultats 2012 de l'enquête nationale sur la soumission chimique	Pour avis	
3.2	Résultats 2011-2012 de l'enquête OSIAP et bilan sur la période 2007-2012	Pour avis	
3.3	Résultats 2012 de l'enquête OPPIDUM	Pour avis	

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête officielle d'addictovigilance du Stilnox® (zolpidem)</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	CEIP de Nantes
<b>Critères de passage</b>	
	Analyse des données de sécurité
	Retour du réseau des CEIP
<b>Références documentaires</b>	
Rapport d'expertise du CEIP de Nantes	
<b>Présentation de l'enquête officielle d'addictovigilance du Stilnox® (zolpidem)</b>	
<b><u>1-Présentation</u></b>	
<p>Le CEIP de Nantes présente un point actualisé sur le potentiel de dépendance du zolpidem à partir des données disponibles depuis 2010.</p> <p>Une première enquête nationale d'addictovigilance sur le zolpidem, suivie d'un second bilan ont permis l'analyse des données, respectivement de 1993 à 2003, et de 2003 à 2010. Les conclusions de ces évaluations ont permis de mettre en évidence l'existence d'une pharmacodépendance au zolpidem qui se manifeste cliniquement sous deux formes. On distingue :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-une population d'utilisateurs chroniques de doses élevées mais utilisant le zolpidem à des fins thérapeutiques ;</li> <li>-une population de « mésusage » ou d'« abus » à la recherche d'un effet autre qu'« hypnotique ».</li> </ul> <p>En 2004, le RCP du zolpidem a été modifié, informant de la possibilité de la survenue d'une pharmacodépendance et incluant des mentions communes avec les benzodiazépines.</p> <p>Pour l'actualisation de cette enquête, les notifications cliniques provenant de la littérature, du laboratoire, de la banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) et du réseau d'addictovigilance ont ainsi été analysées.</p> <p>Données du laboratoire</p> <p>Entre le 1er janvier 2003 et le 9 mars 2012, 238 cas d'abus, de dépendance et de syndrome de sevrage parmi les 263 recueillis par le laboratoire, ont été analysés dont 53 cas avec une utilisation non conforme à l'indication et/ou à la voie d'administration.</p> <p>Parmi les cas renseignés (n=230 cas renseignés/238), 54,3% (n=125) concernent des femmes et 45,7% (n=105) des hommes. La moyenne d'âge (n=186 cas renseignés/238) est de 47,5 ans. La dose quotidienne moyenne de zolpidem (n=115 cas renseignés/238) est de 80,6 mg/jour avec une dose maximale moyenne par prise (n=65 cas renseignés/238) de 162,5 mg. La durée moyenne de prise de zolpidem (n=47 cas renseignés/238) est de 34,7 mois. Dans 9,4% des cas (n=22 sur 235 cas renseignés), la voie d'administration était intraveineuse, intra-artérielle, intra-nasale, intradermique ou inhalée.</p>	

L'analyse des cas d'utilisation non conforme à l'indication et/ou à la voie d'administration met en évidence une population de sujets plus jeunes, plus souvent de sexe masculin, avec des antécédents et/ou un trouble addictif actuel et des traitements médicamenteux psychotropes concomitants plus fréquents (notamment les médicaments de la dépendance). La dose quotidienne moyenne et la durée de la prise de zolpidem semblent quant à elles relativement comparables aux autres cas. Les effets recherchés sont des effets psychiques positifs tels que stimulation, euphorie, anxiolyse, antalgie ou désinhibition.

De plus, dans les données fournies par le laboratoire, une comparaison des taux de notification d'effets indésirables en rapport avec l'abus et/ou la dépendance montre que celui du zolpidem est supérieur à celui des benzodiazépines commercialisées par SANOFI AVENTIS FRANCE.

#### Cas de la Banque nationale de pharmacovigilance (BNPV)

L'analyse des 674 dossiers issus de trois requêtes effectuées sur la BNPV sur la période allant du 1er janvier 2003 au 12 avril 2013 a permis de dénombrer 8 cas de syndrome de sevrage isolé, 10 cas d'effets indésirables néonataux et 69 cas en rapport avec la pharmacodépendance, l'abus ou l'usage détourné (53 cas d'abus et de pharmacodépendance et 16 cas de détournement de la voie d'administration et/ou de recherche d'effet positif).

Les 69 cas de pharmacodépendance, d'abus et/ou d'usage détourné concernent autant des hommes que des femmes, d'âge moyen de 39,1 ans. Dans les trois quart des cas, la dose consommée quotidiennement est supérieure à 2 fois la dose thérapeutique recommandée, dont plus d'un tiers supérieur à 10 fois la dose recommandée. Il existe un détournement de la voie d'administration dans 10% des cas.

#### Données du réseau d'addictovigilance

Entre novembre 2010 et avril 2013, le réseau d'addictovigilance a recueilli 219 notifications relatives au zolpidem. Le pourcentage de notifications impliquant le zolpidem a fortement augmenté à partir de 2001 pour se stabiliser entre 4% et 6% du nombre total de notifications spontanées les années suivantes.

Ces 219 notifications correspondent à 34 notifications d'intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) hors contexte d'abus ou de dépendance, 25 notifications signalant principalement un mode d'obtention non conforme au RCP, 34 notifications peu ou pas circonstanciées signalées, 19 notifications circonstanciées dans lesquelles le zolpidem n'est pas la substance principale et 107 notifications circonstanciées dans lesquelles le zolpidem est la substance principale objet de la déclaration.

Ces 107 notifications concernent des femmes dans 52% des cas et l'âge moyen est de 39,2 ans. La dose moyenne consommée (n=55 cas renseignés) est de 124,3 mg/jour (10-600 mg/jour) et la moyenne des doses maximales par prise (n=19 cas renseignés) est de 111 mg. La consommation a débuté en moyenne depuis 8,25 ans (n=53 cas renseignés). Un diagnostic de dépendance au zolpidem est posé dans près de la moitié des cas. Le zolpidem est la seule molécule objet de la déclaration dans 40,2% des cas. Des effets psychoactifs positifs sont recherchés dans 47,6% des cas. Un mode d'obtention non conforme (nomadisme médical/pharmaceutique, vol, automédication, achat au marché noir) est rapporté dans 41% des cas. Une utilisation par voie intraveineuse est rapportée dans 4 cas, par voie intra-artérielle dans 1 cas et par voie nasale dans 1 cas. En juin 2013, le CEIP de Marseille a également observé l'émergence d'une utilisation régulière par voie intraveineuse.

Une analyse exploratoire utilisant le score de gravité met en évidence, malgré des effectifs faibles, une différence entre le zolpidem et les benzodiazépines en ce qui concerne les caractéristiques cliniques de la dépendance.

Le profil inquiétant du zolpidem est également observé dans les enquêtes d'addictovigilance. Le zolpidem est la molécule la plus citée dans l'enquête OSIAP (Ordonnance Suspecte, Indicateur d'Abus Possible) depuis 2007, avec 28,25% des notifications (la deuxième molécule est le bromazépam à 8,2%) en 2012.

Les indicateurs de détournement « dose supérieure à 2 fois celle de l'AMM » et « souffrance à l'arrêt » observés dans les enquêtes OPPIDUM (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicale) et OPEMA (Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire) confortent la consommation problématique du zolpidem. De plus, le zolpidem était la 3ème substance impliquée dans les cas de soumission chimique en 2010 et la 2ème en 2011. Dans l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), le zolpidem a

été identifié dans le sang de 29 sujets décédés entre 2010 et 2013 dont 18 cas avec des concentrations infrathérapeutiques. A noter que dans 11 cas, le zolpidem n'est pas la seule substance incriminée.

#### Données de la littérature

Depuis 2010, 19 cas ont été publiés dans la littérature. Il semble que les cas publiés depuis 2003 soient plus graves que ceux publiés entre 1993 et 2003. Les doses sont plus élevées, les patients sont plus jeunes, et le zolpidem est dans tous les cas le produit principal en ce qui concerne la dépendance.

#### **2-Conclusion du rapporteur**

La synthèse des résultats de cette troisième enquête, actualisant les données depuis 2010, confirme les données des deux précédentes enquêtes et met en évidence des situations d'abus, de mésusages et de pharmacodépendance vis-à-vis du zolpidem. Les cas retrouvés dans la littérature, comme lors du dernier point, sont graves, et indiquent l'utilisation par les patients de doses très élevées. Les notifications cliniques, quelles que soient leurs sources, mettent en évidence des sujets abuseurs et dépendants et parmi eux, une population d'utilisateurs à la recherche d'un effet psychique positif. Les outils des CEIP positionnent tous le zolpidem comme une substance problématique et mettent en évidence une différence entre le zolpidem et les benzodiazépines en ce qui concerne les caractéristiques cliniques de la dépendance.

Il semble urgent de proposer la prescription du zolpidem sur une ordonnance sécurisée et limiter la durée maximale de prescription à 14 jours.

#### **3-Conclusion du Comité technique**

La synthèse des résultats présentés met en évidence des situations d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance vis-à-vis du zolpidem. Ce sujet spécifique devra être intégré dans la prochaine campagne d'information qui concernera les benzodiazépines et apparentés.

Les cas d'addiction et d'abus qui semblent différencier cette substance des autres pourront par la suite justifier une modification des conditions de prescription et délivrance avec prescription sur ordonnance sécurisée.

Par ailleurs, il pourrait être nécessaire de diminuer la durée de prescription et éventuellement de diminuer le dosage par comprimé (après évaluation d'études de pharmacocinétique).

Enfin, le Comité Technique souhaite que zolpidem fasse dorénavant l'objet d'un suivi national d'addictovigilance. Les données de tous les laboratoires concernés devront être analysées.

Ce dossier sera rediscuté lors d'une prochaine commission des stupéfiants et psychotropes.

**L'avis du Comité technique a été rendu à l'unanimité.**

<b>Résultats 2012 de l'enquête nationale sur la soumission chimique</b>	
<b>Nom du dossier</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	CEIP de Paris
<b>Critères de passage</b>	
Analyse des données de sécurité	
Retour du réseau des CEIP	
<b>Références documentaires</b>	
Rapport d'expertise du CEIP de Paris	
<b>Présentation des résultats 2012 de l'enquête nationale sur la soumission chimique</b>	
<b>1- Introduction</b>	
<p>L'enquête nationale sur la soumission chimique est une enquête prospective annuelle ayant pour objectif d'identifier les substances en cause, de définir les contextes des agressions et les <i>modus operandi</i> des agresseurs et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise des produits.</p> <p>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.</p> <p>Outre l'administration d'une substance à l'insu de la victime ou sous la menace, différents critères caractérisent également un cas de soumission chimique et permettent de déterminer 2 niveaux d'imputabilité en fonction du degré de documentation des cas notifiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Imputabilité vraisemblable</li> <li>✓ Imputabilité possible</li> </ul> <p>La vulnérabilité chimique désigne l'état de fragilité d'une personne induite par la consommation volontaire de substances psychoactives la rendant plus vulnérable à un acte délictuel ou criminel.</p>	
<b>2-Résultats</b>	
<p>En 2012, 497 observations de suspicion de soumission chimique ont été notifiées au réseau des CEIP. Après suppression des doublons et des cas ne correspondant pas à une soumission chimique, 412 observations ont été retenues.</p> <p>Une augmentation des notifications de 10% est constatée en 2012 par rapport à 2011.</p> <p><u>-Cas de soumission chimique d'imputabilité vraisemblable (SCV)</u></p> <p>Ce groupe collige 74 observations (65 adultes, 9 enfants de moins de 15 ans)  Les victimes de sexe féminin sont majoritaires (65%). L'agression sexuelle reste l'agression la plus fréquente, affectant 50% des victimes.</p> <p>Dans ces cas, les benzodiazépines se maintiennent au premier plan : elles représentent 51% des mentions des substances identifiées et 68% de celles des médicaments. Elles sont suivies des antihistaminiques H1 et autres sédatifs.</p> <p><u>-Cas de soumission chimique d'imputabilité possible (SCP)</u></p> <p>Ce groupe collige 210 victimes (193 adultes, 17 mineurs)  Les victimes de sexe féminin représentent 81% des cas de ce groupe (170 femmes, 40 hommes) et sont âgées de 12 à 96 ans.</p>	

#### -Cas de vulnérabilité chimique (substances médicamenteuses et/ou non médicamenteuses)

Le nombre total d'observations de cas de vulnérabilité chimique est de 128 (31%). L'âge moyen des sujets dans ces cas est de 26 ans et ce sont majoritairement des femmes.

### **3-Conclusion du rapporteur**

Dans cette nouvelle étude, une augmentation de 10% du nombre d'observations de suspicion de soumission chimique notifiées est observée (412 vs 375 en 2011). Cette augmentation porte principalement sur les cas de vulnérabilité chimique (+25% : 128 cas vs 102 cas en 2011), et, de manière moins importante, sur ceux de la SCP (+ 5,5%) alors que, la proportion des cas de SCV a chuté de 7,5% retrouvant la proportion de l'enquête de 2010.

Le profil des victimes est similaire à celui décrit dans les précédentes enquêtes. Cependant, les victimes mineures sont moins représentées (13% vs 25% des cas de SCV et des vulnérabilités en 2011). On relève, cependant, des cas de sédation importante chez les enfants en bas âge. Les victimes restent principalement de sexe féminin (65% des cas de SCV et 87,5% des cas de vulnérabilité chimique) subissant des agressions à caractère sexuel.

Les médicaments restent les principales substances psycho-actives utilisées et représentent ainsi 77% des mentions. Parmi les médicaments, les benzodiazépines (BZD) occupent toujours la première place avec 69% des mentions (vs 72% en 2011). Par rapport à toutes les substances médicamenteuses et non médicamenteuses, les BZD ne représentent que 52% de toutes les mentions (vs 56% en 2011). Parmi les BZD, le clonazépam, le bromazépam et le zolpidem sont classés en première position (à hauteur de 22.2 % chacun).

Parmi les substances non médicamenteuses, on remarquera l'usage relativement important de l'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) avec 6 cas, de MDMA avec 4 cas et un cas avec la gammabutyrolactone (GBL). Pour la première fois dans le suivi des cas de soumission chimique, des cas concernant des cathinones utilisées dans un contexte de pratiques sexuelles ont été retrouvés (n=2).

Toutes ces substances non médicamenteuses sont utilisées pour la soumission chimique, leur statut réglementaire de stupéfiant n'empêchant pas cet usage. Pour rappel, le GHB a été classé au tableau des stupéfiants dès 1999, en raison de son usage abusif et récréatif. Cette décision a fait émerger l'usage de ses précurseurs, la GBL et le 1,4-butanediol. Ces derniers sont, depuis septembre 2011, soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants à savoir que l'offre et la cession de ces 2 produits sont interdites au public.

Quant aux cathinones, l'ensemble des molécules de synthèse de cette classe a été rapidement classée comme stupéfiant par arrêté du 27 juillet 2012.

Dans ces trois dernières enquêtes annuelles, les analyses toxicologiques réalisées sur cheveux ou poils sont plus nombreuses que dans les études précédentes. Dans cette enquête N°8, ces analyses ont été réalisées chez 42% des victimes de SCV et 29% des cas de vulnérabilité. Concernant les délais de consultation et de prélèvements sanguin et urinaire, il est noté que les victimes ont consulté dans les 24 heures dans 51% des cas de SCV et dans 74% des cas de vulnérabilité.

Les données recueillies depuis la mise en place de l'enquête nationale sur la soumission chimique en 2003 permettent de caractériser les cas de soumission chimique et de vulnérabilité chimique. L'identification des substances utilisées et l'évolution observée depuis la mise en place de l'étude montrent que cette enquête constitue un outil important pour l'évaluation du détournement des médicaments en France. Elle permet également de souligner les risques liés à la consommation associée et volontaire d'alcool et de cannabis notamment (facteur de vulnérabilisation).

### **4-Discussion et conclusion du Comité technique**

La participation de la Compagnie Nationale des Biologistes et Analystes Experts est poursuivie dans cette enquête. Les laboratoires de toxicologie ont recensé 78% des observations en 2012, cette participation de plus en plus importante doit être encouragée car elle est indispensable.

Les benzodiazépines et apparentées restent les substances les plus fréquemment retrouvées en 2012, le clonazépam, le zolpidem et le bromazépam se partageant les premières places. Il a été souligné que du fait de l'ajout d'un colorant bleu dans la formulation du clonazépam et de la diminution des chiffres de vente de ce médicament, il devait être moins représenté dans les prochaines enquêtes.

Les 6 cas rapportés de SCV avec le DONORMYL® (doxylamine) qui n'est pas classé sur la liste des



substances vénéneuses et est en vente libre, ont été discutés. Dans la perspective de la prescription des benzodiazépines sur ordonnance sécurisée, cette spécialité devra être surveillée. Des mesures pourront être proposées afin de limiter le report sur cette spécialité (limiter la vente à une seule boîte, par exemple).

**L'avis du Comité technique a été rendu à l'unanimité.**

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enquête officielle d'addictovigilance du LYRICA® (Prégabaline)</b>	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants.	
CEIP en charge du dossier	CEIP de Toulouse	
	<b>Critères de passage</b>	
	Analyse des données de sécurité	
	Retour du réseau des CEIP	
<b>Références documentaires</b>		
Rapport d'expertise du CEIP de Toulouse		
<b>Présentation de l'enquête officielle d'addictovigilance du LYRICA® (Prégabaline)</b>		
<b>1. <u>Introduction</u></b>		
<p>La prégabaline (Lyrica®) est un antiépileptique commercialisé en France depuis juin 2006 dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte ; en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire ; et dans le traitement du trouble anxieux généralisé chez l'adulte.</p> <p>Au cours de l'année 2011, un cas d'abus de prégabaline a été signalé au réseau national d'addictovigilance. Parallèlement, deux publications à partir des systèmes de pharmacovigilance (système suédois de pharmacovigilance et Vigibase®, base de données du centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance) ont identifié un signal d'abus et de dépendance avec ce médicament. Alors que l'apparition d'un syndrome de sevrage, puis la possibilité de survenue d'abus et de dépendance chez des sujets ayant des antécédents d'abus ont été respectivement inclus dans le résumé des caractéristiques du produit en 2006 et en 2010, il était important de vérifier si ce signal d'abus était confirmé en France, d'autant que la consommation de la prégabaline en France et en Europe a été particulièrement importante au cours des dernières années.</p> <p>Les données du rapport correspondent aux données recueillies lors d'un point réalisé en janvier 2012 et actualisées jusqu'en mars 2013.</p>		
<b>2. <u>Chiffres de vente – Données d'exposition</u></b>		
<b>L'utilisation de la prégabaline a fortement progressé en Europe entre 2008 et 2012.</b>		
<p>Une analyse des données à partir du rapport « Consommation de médicaments psychoactifs en Europe » montre que cette augmentation est également observée à l'échelle européenne avec, par exemple, une augmentation notée de plus de 22% entre 2008 et 2009 en Allemagne.</p>		
<b>3. <u>Résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance</u></b>		
<b>3.1. <u>Cas notifiés au laboratoire</u></b>		
<p>Entre le début de la commercialisation de la prégabaline en 2006 et le 30 avril 2012, 3 cas d'abus, 8 cas de pharmacodépendance, 116 cas de surdosage (accidentel ou intentionnel) et 43 cas de syndrome de sevrage ont été rapportés au laboratoire en France. Parmi les cas de surdosage, 4 ont été identifiés comme étant potentiellement des cas d'abus, dont 1 déjà décrit dans les cas d'abus. Parmi les cas de pharmacodépendance, 3 ont été retenus dont 1 déjà décrit dans les cas d'abus.</p>		

### 3.2. Cas notifiés au réseau des vigilances

Entre 2006 et le 30 avril 2013, 12 cas d'abus et 5 cas de pharmacodépendance ont été notifiés auprès des CRPV et des CEIP. A noter, les cas de surdosage non intentionnel et les cas de syndrome de sevrage n'ont pas été retenus, les effets étant connus et avérés.

En dehors d'un cas d'usage récréatif chez un sujet n'ayant pas eu de prescription de prégabaline, les autres patients ayant développé un abus ou une dépendance l'ont fait suite à une prescription médicale pour un phénomène algique.

### 3.3. Données des outils spécifiques du réseau d'addictovigilance

Dans les enquêtes OSIAP, 9 cas signalés depuis 2006, dont 6 en 2010 ce qui représente moins de 1% des ordonnances rapportées.

Dans les enquêtes OPPIDUM, 17 signalements de consommation de prégabaline, tous depuis 2008, ont été rapportés.

Au cours des enquêtes 1 à 3 du programme OPEMA, 5 consommations de prégabaline ont été signalées.

La prégabaline n'est pas citée dans les cas DRAMES.

### 3.4. Autres données d'intérêt

A partir des données précliniques et cliniques issues du dossier de demande d'AMM européen, l'EMA a initialement considéré en 2004 que le potentiel d'abus et de dépendance de la prégabaline était négligeable en comparaison au diazépam.

Aux Etats-Unis, la prégabaline a été classée au tableau V des substances à potentiel d'abus (PAD modéré mais nécessitant l'attention des professionnels de santé et des patients).

Dans le rapport de l'OEDT publié en 2010, la prégabaline figure parmi les 3 nouvelles substances signalées en 2009 en raison de cas d'abus identifiés en Finlande, Suède et Norvège.

Le système d'alerte précoce rapporte la présence de prégabaline dans les analyses toxicologiques médico-légales de décès de consommateurs en Finlande, Suède et au Royaume-Uni.

Ainsi dans le PSUR couvrant la période du 01/08/2010 au 31/01/2011, 44 cas d'abus et dépendance ont été rapportés : 13 (29.5%) en Allemagne, 10 (22.7%) en Suède, 5 (11.4%) en Norvège, 4 (9.1%) aux Etats-Unis, 4 (9.1%) au Royaume-Uni, 2 (4.5%) en Finlande, 2 (4.5%) en Afrique du Sud, et des cas uniques en Australie, Canada, Espagne, et Suisse.

## **4. Données issues de la littérature**

Les premiers cas rapportés d'abus et de dépendance dans la littérature apparaissent en 2006, avec un nombre de publications plus important à partir de 2010-2011, plutôt en Scandinavie et en Allemagne.

Une étude finlandaise décrivant les substances identifiées dans les décès toxiques a été publiée en 2011. Parmi les 677 cas positifs à une substance, la prégabaline a été identifiée dans 68 cas, dont 62% correspondant à des cas d'abus (données à partir des certificats de décès ou des dossiers d'autopsie).

A partir de 2008, plusieurs publications suggèrent l'intérêt de la prégabaline dans la prise en charge des patients dépendants à l'alcool, avec une diminution du craving chez l'animal et chez l'homme, et également pour faciliter le sevrage chez les sujets dépendants aux benzodiazépines, voire comme approche substitutive. En parallèle, la prégabaline depuis son autorisation de mise sur le marché a fait l'objet de nombreuses évaluations, dont certaines ont conduit à des extensions d'AMM (anxiété généralisée à partir de 2006 en Europe ; fibromyalgie à partir de 2007 aux USA), et d'autres ont fait l'objet de publications dans la prostatite chronique, le syndrome des jambes sans repos, le syndrome de stress post-traumatique, la douleur post-opératoire, l'anxiété chez le schizophrène, ainsi que les situations d'addictologie (alcool et benzodiazépines). Dans la plupart des études, la sécurité d'emploi de la prégabaline est mise en avant quelle que soit l'indication.

## **5. Conclusion du rapporteur**

Plusieurs éléments suggèrent un potentiel d'abus des GABA mimétiques indirects en général, et de la prégabaline en particulier, notamment en raison de ces effets euphorisants. Depuis sa mise sur le

marché, l'utilisation de la prégabaline s'est élargie dans des populations de patients potentiellement vulnérables à un risque d'abus important. De nombreuses publications discutent de l'intérêt du médicament dans la prise en charge de la dépendance alcoolique et pour le sevrage de la dépendance aux benzodiazépines. Une utilisation hors AMM en France de ce produit dans ces indications n'est pas à exclure.

Le premier cas d'usage détourné à des fins récréatives a été rapporté en 2011 en France, de même que dans d'autres pays européens. Les cas rapportés au système national d'addictovigilance en 2012 même si ils restent en nombre limité, ne permettent pas de préciser le contexte du développement de l'abus et de la dépendance à ce produit. L'impact réel de l'abus et de la dépendance est pour l'instant difficile à préciser. Le rapporteur préconise un maintien de la surveillance et une réévaluation de ce phénomène dans un an.

## **6. Conclusion du Comité technique**

L'utilisation de la prégabaline a fortement progressé en Europe entre 2008 et 2012. Des cas d'abus, de pharmacodépendance et de syndrome de sevrage sont apparus dans certains pays européens (Suède, Finlande, Allemagne).

En France, très peu de cas ont été rapportés au réseau d'addictovigilance. Des signaux sont apparus dans les enquêtes OSIAP, OPPIDUM, et OPEMA depuis 2010. Les cas rapportés en France sont dans la majorité des cas dans un contexte de polyconsommation, de nomadisme médical et de consommation d'alcool associée. Toutefois, compte-tenu des cas rapportés dans les autres pays européens, le Comité technique estime qu'il faut rester vigilant.

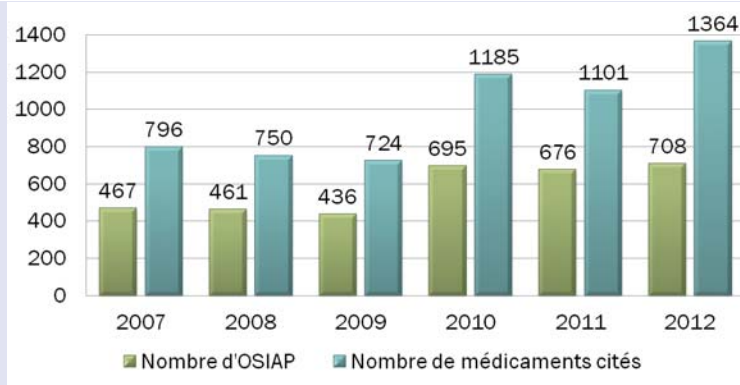
D'après le dernier PSUR, la prégabaline est utilisée principalement dans la douleur (60%), puis dans les troubles anxieux (1,9%), dans l'épilepsie (0,4%) et aussi dans la fibromyalgie (4%), et « autres » dans 30% des cas. L'utilisation de la prégabaline est donc large et en partie hors AMM.

D'après les données de la littérature, l'efficacité de la prégabaline est évaluée dans le traitement de substitution aux benzodiazépines (6 études) et dans la dépendance à l'alcool (3 études). L'utilisation hors AMM de la prégabaline est à surveiller.

Le Comité technique estime que, même si le nombre de cas d'abus et de pharmacodépendance rapportés en France est faible, il est fréquent dans les pays du Nord de l'Europe ce qui justifie l'ouverture d'un suivi prospectif sous forme d'un suivi national d'addictovigilance avec mise en place d'échanges réguliers entre le laboratoire et le CEIP rapporteur.

**L'avis du Comité technique a été rendu à l'unanimité.**

Nom du dossier	Résultats 2011-2012 de l'enquête OSIAP
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	CEIP de Toulouse
<b>Critères de passage</b>	
Analyse des données de sécurité	
<i>Retour du réseau des CEIP</i>	
<b>Références documentaires</b>	
Rapport d'expertise du CEIP de Toulouse	
<b>Présentation des résultats 2011-2012 de l'enquête OSIAP</b>	
<p><b><u>1-Présentation</u></b></p> <p>L'enquête OSIAP est un système de recueil permettant d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine. Elle permet aussi de classer les médicaments les plus détournés au niveau régional et national par rapport aux chiffres de vente.</p> <p>Gérée par le CEIP-A de Toulouse, elle est alimentée par les réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine, animés localement par les CEIP-A et leurs centres correspondants. Chaque année, la surveillance des ordonnances suspectes se déroule au cours de deux périodes annuelles de 4 semaines chacune en mai et novembre. Hors période d'enquête, les pharmacies d'officine peuvent adresser des ordonnances suspectes dans le cadre de notification de cas d'abus.</p> <p><b><u>2-Résultats OSIAP 2011 et 2012</u></b></p> <p>Pour l'enquête 2011, 2553 pharmacies ont été sollicitées en mai et 2338 en novembre. Le nombre de pharmacies ayant identifié au moins 1 OSIAP s'élève à 159.</p> <p>Pour l'enquête 2012, 2323 pharmacies ont été sollicitées en mai et 3538 en novembre. Le nombre de pharmacies ayant identifié au moins 1 OSIAP s'élève à 148.</p> <p>Le nombre total d'ordonnances analysables est de 676 pour 2011 et 708 pour 2012, dont 383 OSIAP recueillies hors-enquête en 2011 et 437 en 2012.</p> <p><b><u>3-Bilan des enquêtes OSIAP sur la période 2007-2012</u></b></p> <p>Entre 2007 et 2012, 3 443 ordonnances sont analysables, 1609 provenant des périodes d'enquête et 1834 des périodes hors enquête.</p>	



Evolution des OSIAP sur la période 2007-2012

### 3-1 Caractéristiques des patients

Dans 40,6% des cas, le patient est connu de la pharmacie.

Les patients concernés sont des hommes dans 44,9% des cas et femmes dans 43,6%. A noter qu'en 2012 cette proportion hommes-femmes est respectivement de 48,7% et 44,9%.

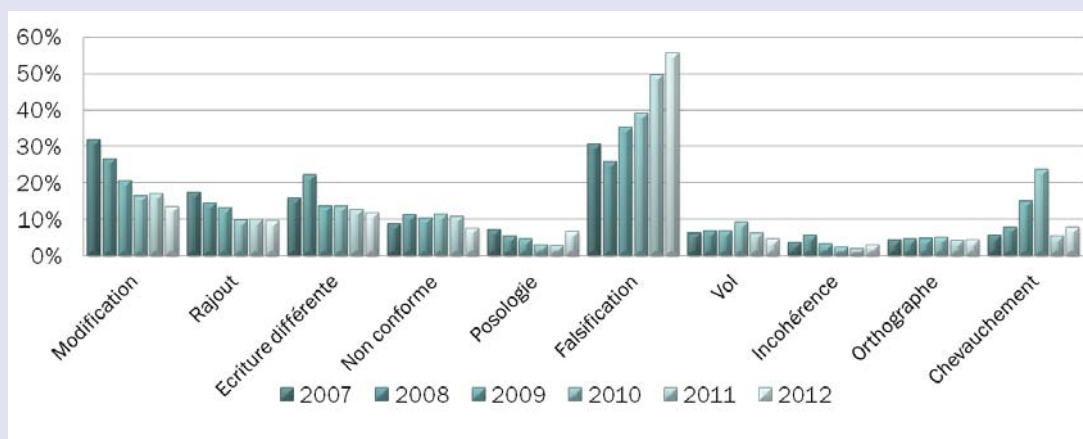
L'âge moyen des patients est de 44,8 ans  $\pm$  17,4 ans (pour 2012 : 45,8  $\pm$  17,9) avec une médiane de 42 ans.

### 3-2 Caractéristiques des ordonnances suspectes

Lorsque cela est précisé, les ordonnances suspectes sont:

- des ordonnances simples dans 37,8% des cas,
- des ordonnances sécurisées dans 14,4% des cas
- des ordonnances bizones dans 12,7% des cas
- des ordonnances hospitalières dans 5,8% des cas.

Le critère de suspicion le plus fréquent est la falsification d'ordonnances (ordonnances photocopiées, scannées, fabriquées sur ordinateur...). On retrouve ce critère dans plus de la moitié des OSIAP, avec une augmentation constante depuis 2008. Les autres critères de suspicion sont notamment : les critères de modifications (posologie, durée de prescription, nombre de boîtes), la calligraphie suspecte, les rajouts.



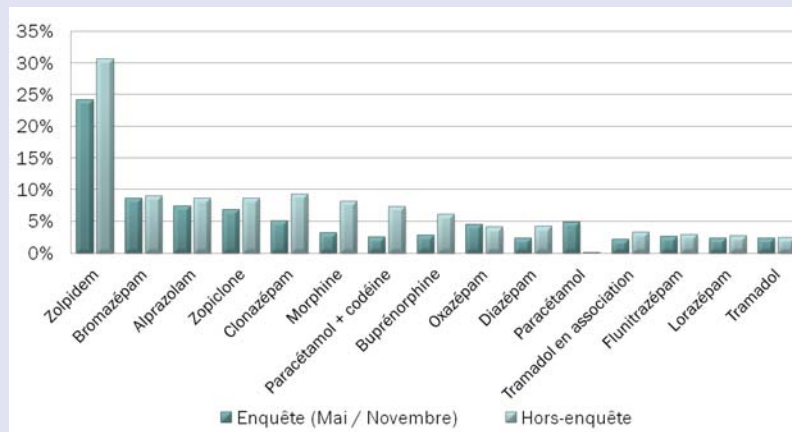
Evolution des caractéristiques des ordonnances suspectes de 2007 à 2012

### 3-3 Répartition des médicaments

Selon la classe ATC, les médicaments les plus cités sont notamment :

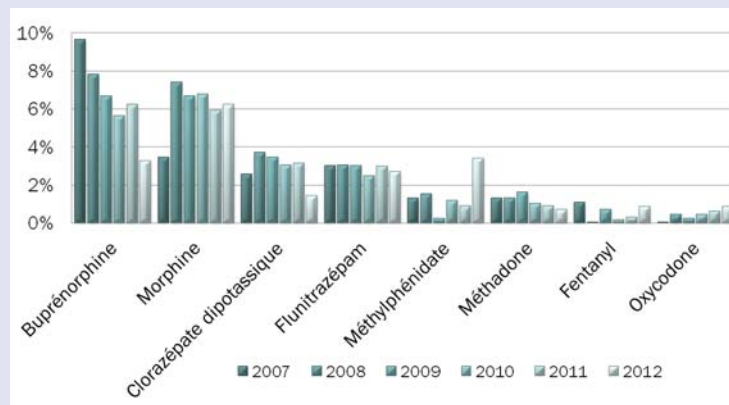
- Médicaments du système nerveux (73,1% des cas),
- Médicaments du système cardio-vasculaire (5,7% des cas),
- Médicaments des voies digestives et du métabolisme (5,5% des cas),
- Médicaments du système respiratoire (3,5% des cas).

Le zolpidem, le bromazépam et l'alprazolam sont les médicaments les plus cités (respectivement 24,7%, 8,9% et 6,6% des citations).



Répartition des 15 substances les plus citées en 2011-2012

Concernant les médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants, les substances les plus citées sont la buprénorphine, la morphine, le clorazépate dipotassique, le flunitrazépam et le méthylphénidate. En 2012, on observe une progression du nombre de citations du méthylphénidate.



Evolution des citations dans OSIAP des médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants sur la période 2007-2012

#### 4-Taux de détournement

Le taux de détournement est une pondération du nombre de notifications pour un médicament donné par sa diffusion dans la population, estimée à partir des données de vente convertie en nombre de DDD (Defined Daily Dose).

Pour l'année 2011, les 5 spécialités ayant un taux de détournement le plus élevé sont : Rohypnol (17,75%), Deroxat (8,99%), Stilnox (8,57%), Xanax (3,85%), Actiskénan (2,70%).

#### 5-Conclusion du rapporteur

Le CEIP de Toulouse a souhaité faire évoluer sa présentation de l'enquête OSIAP en prenant en compte les ordonnances suspectes reçues hors période d'enquête.

Pour l'année 2012, il ressort une augmentation dans les citations de la morphine (44 citations en 2012 vs 40 en 2011) et de méthylphénidate (24 en 2012 vs 9 en 2011).

Ces données sont à mettre en perspective avec les données de ventes, qui pour le moment ne sont pas disponibles pour l'année 2012. Ainsi, le Rohypnol (flunitrazépam, 9ème substance la plus citée en 2011) possède le plus fort taux de détournement en 2011, suivi par le Deroxat (paroxétine, 33ème substance la plus citée) et le Stilnox (zolpidem, 1ère substance la plus citée).

Les données de ventes de l'année 2012 permettront de voir si ces évolutions se confirment.

### **6-Conclusion du Comité technique**

La part des signalements du zolpidem, substance la plus citée dans l'enquête OSIAP en 2011 et 2012, est en augmentation depuis plusieurs années. Il est également retrouvé dans les différentes enquêtes spécifiques d'addictovigilance. On constate aussi une augmentation des notifications avec le méthylphénidate, le fentanyl et l'oxycodone.

Même si les ordonnances sécurisées sont de plus en plus utilisées, leur utilisation est plus limitée que celle concernant les ordonnances simples.

L'enquête OSIAP, réalisée en mai et novembre chaque année, a un effet pédagogique et sensibilisant puisque les pharmaciens notifient des ordonnances suspectes tout au long de l'année.

**L'avis du Comité technique a été rendu à l'unanimité.**

### **Note post-CT:**

Il est à noter que le Rohypnol (flunitrazépam) n'est plus commercialisé depuis le 30 septembre 2013.



Nom du dossier		Résultats 2012 de l'enquête OPPIDUM
Dossier thématique		<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)		<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier		Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier		CEIP de Marseille
<b>Critères de passage</b>		
Analyse des données de sécurité		
<i>Retour du réseau des CEIP</i>		
<b>Références documentaires</b>		
Rapport d'expertise du CEIP de Marseille		
<b>Présentation des résultats 2012 de l'enquête OPPIDUM</b>		
<b><u>1-Présentation</u></b>		
<p>Le programme d'Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM) a été mis en place en 1990 et est coordonné par le CEIP de Marseille. Ce dispositif de surveillance et de veille sanitaire permet de recueillir, grâce aux professionnels de terrain, des informations sur les modalités de consommation 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.</p>		
<b><u>2-Méthodes</u></b>		
<p>Dans l'enquête OPPIDUM n°24, qui s'est déroulée en octobre 2012, 4765 sujets ont été inclus (5189 en 2011) et ont décrit la consommation de 9496 substances psychoactives (SPA). 140 centres d'enquête répartis dans 56 départements et collectivités distincts (dont 5 centres issus des DOM-outré mer) ont participé à cette étude. La part de chaque type de centre d'enquête est de 73% pour les CSAPA (centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie), 13% pour les unités de consultation, 5% pour les unités de soins en milieu carcéral, et 5% pour les CAARUD (centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues).</p>		
<b><u>3-Résultats</u></b>		
<b><u>3-1 Caractéristiques socio-économiques et modalités de consommation :</u></b>		
<p>Les données socio-économiques montrent que 49% des sujets ont un revenu régulier et 41% une activité professionnelle. 33% vivent en couple et 18% venaient pour une primo-consultation. L'âge moyen des sujets est de 35,0 ans ± 9,4 ans et 24% sont des femmes.</p>		
<p>23% des sujets présentent une dépendance à l'alcool (21% en 2011). 15% sont des usagers de substance psychoactive par voie nasale, 8% par voie intraveineuse et 6% par voie inhalée (hors cannabis).</p>		
<p>En 2012, les médicaments représentent 51,9% des substances injectées (environ 42% en 2011). Les principaux médicaments injectés sont la buprénorphine haut dosage (BHD) (54%, n=138), la morphine (30%, n=79), le méthylphénidate et la kétamine<sup>1</sup> (3,5%, n=9) et la méthadone (1,5%, n=4).</p>		
<p>Les médicaments représentent 21,5% des substances administrées par voie nasale. Les principaux médicaments « sniffés » sont la buprénorphine haut dosage (80%, n=150), la kétamine (13%, n=24) et la morphine (2,7%, n=5).</p>		

<sup>1</sup> L'origine médicamenteuse de la kétamine n'est pas confirmée.

En 2012, la consommation d'héroïne continue de diminuer (10% en 2012, 12% en 2011, 17% en 2010), avec une fréquence de prise quotidienne de 25% (28% en 2011, 33% en 2010). Les voies d'administration sont nasale (72%), intraveineuse (19%) et par inhalation (19%). La consommation de cocaïne/crack est de 11% (10% en 2011 et 2010), avec une fréquence de prise quotidienne de 17% comme en 2011. Les voies d'administration sont nasale (54%), intraveineuse (23%) et par inhalation (32%).

### 3-2 Médicaments de substitution aux opiacés :

77% des sujets suivent un protocole de substitution : 33% un protocole BHD, 64% un protocole méthadone et 2% un protocole Suboxone®. 25 sujets (0,38%) utilisent le Skenan en tant que protocole de substitution.

Parmi les sujets consommant de la BHD (n=1268), 52% prennent le Subutex® (57% en 2011) dont 93% dans le cadre d'un protocole, et 43% un générique (35% en 2011) dont 99,8% dans le cadre d'un protocole.

Parmi les consommateurs de BHD dans le cadre d'un protocole, la dose journalière est en moyenne de  $8,4 \pm 5,3$  mg, les voies d'administration sont orale (91%), nasale (10%), IV (10%) et inhalée (2%). L'obtention est illégale dans 9% des cas. La consommation est associée aux benzodiazépines et apparentés dans 23% des cas et à l'héroïne dans 6% des cas.

La comparaison des modalités de consommation du Subutex® et des génériques montre une dose significativement plus élevée pour Subutex® (9,5 mg/j *versus* 7,3 mg/j pour les génériques), une administration par voie orale significativement moins importante pour le subutex® (89% *versus* 94%), une consommation significativement plus importante par voie IV pour le subutex® (13% *versus* 6%) et une consommation par voie nasale de 11% (*versus* 9%). L'obtention illégale est plus fréquente pour Subutex® (11%) que pour les génériques (7%).

76 sujets sont consommateurs de Suboxone® dont 75 sous protocole. L'âge moyen est de 34,85 ans, 77% sont des hommes. 48% ont une activité professionnelle et 87% un logement stable. La dose moyenne est de 10 mg/jour. Les voies d'administration sont orale (100%), nasale (4%) et IV (3%). L'obtention est illégale dans 1 cas. La consommation est associée aux benzodiazépines (15%), à l'héroïne (8%) et au cannabis (29%).

Parmi les consommateurs de méthadone (n=2412), 62% utilisent la forme sirop dont 98% dans le cadre d'un protocole, et 35% la forme gélule, dont 99% dans le cadre d'un protocole.

Parmi les consommateurs de méthadone dans le cadre d'un protocole, la dose journalière est en moyenne de  $58,7 \pm 35,5$  mg, les voies d'administration sont orale (100%), inhalée (n=3) et IV (n=3). L'obtention est illégale dans 4,6% des cas.

La comparaison des modalités de consommation de la méthadone sirop et gélule montre un âge significativement plus élevé des consommateurs pour la forme gélule (36,8 ans *versus* 34,8 ans pour le sirop), une activité professionnelle significativement plus importante (47% *versus* 40%) ainsi qu'un logement stable (91% *versus* 81%). La consommation associée d'héroïne est significativement plus élevée avec le sirop (16% *versus* 6% avec la gélule).

### 3-3 Benzodiazépines et apparentés :

Sur les 6480 citations de médicaments, les benzodiazépines et apparentés représentent 20% des cas. Comme en 2011, les benzodiazépines les plus citées sont l'oxazépam (24% en 2012 et 18% en 2011) et le diazépam (19% en 2012 et 17% en 2011). En 2012, le bromazépam est la troisième benzodiazépine citée (11% *versus* 10% en 2011).

Le clonazépam qui était la 5<sup>ème</sup> benzodiazépine la plus citée en 2011 (n=117), est en 2012, la 9<sup>ème</sup> benzodiazépine (n=40). Toutefois, les indicateurs de détournement montrent que le clonazépam est la première benzodiazépine citée pour 4 d'entre eux : souffrance à l'arrêt (69%), abus/dépendance (76%), obtention illégale (64%) et prise concomitante d'alcool (49%).

#### Obtention illégale de médicaments :

15% des sujets ont obtenu au moins un médicament de façon illégale (*versus* 13% en 2011). Les modes d'obtention rapportés sont le deal (66%), le don (28%), des prescripteurs multiples (17%), une fausse ordonnance (3%), un vol (2%), Internet (0,1%). 756 médicaments ont été obtenus illégalement (12% des médicaments) tels que la kétamine (34 fiches au total, 100% d'obtention illégale), la morphine (110 fiches au total, 76% d'obtention illégale), le clonazépam (36 fiches au total, 64% d'obtention illégale), et le méthylphénidate (18 fiches au total, 56% d'obtention illégale).

### 3-4 Consommation de produits dans des populations spécifiques :

3509 consommateurs ont été interrogés en CSAPA, 219 en CAARUD et 241 en milieu carcéral (sur les données avant leur incarcération).

La proportion de sujets en grande précarité est plus élevée en CAARUD (28%) qu'en CSAPA (8%) ou en milieu carcéral (17%). L'utilisation de la voie IV est plus fréquente chez les sujets en CAARUD (40% *versus* 6% en CSAPA et 8% en milieu carcéral). Alors que l'utilisation de la voie nasale est plus fréquente en milieu carcéral (41% *versus* 13% en CSAPA et 26% en CAARUD). 36% des sujets présentent une dépendance à l'alcool en CAARUD, 33% en milieu carcéral et 20% en CSAPA.

La proportion de consommateurs d'héroïne est plus élevée en milieu carcéral (25% *versus* 18% en CAARUD et 9% en CSAPA) et la proportion de consommateurs de MSO sous protocole est plus faible en milieu carcéral (46% *versus* 57% en CAARUD et 79% en CSAPA). Parmi les consommateurs de médicaments, l'obtention est illégale dans 54% des cas en CAARUD, 42% en milieu carcéral et 13% en CSAPA.

Les 5 principaux produits consommés en CAARUD sont le cannabis (60%), la BHD (42%), la méthadone (23%), la cocaïne (24%), l'héroïne (18%).

Les 5 principaux produits consommés en CSAPA sont la méthadone (54%), le cannabis (36%), la BHD (25%), l'héroïne (9%), la cocaïne (8%).

Les 5 principaux produits consommés en milieu carcéral sont le cannabis (54%), la BHD (34%), la cocaïne (26%), l'héroïne (25%), la méthadone (23%).

### 3-5 Autres données d'intérêt :

Le nombre de citations de méthylphénidate reste faible mais est en augmentation et s'étend à plusieurs départements : 3 cas en 2009 dans 1 département, 23 cas en 2010 dans 3 départements, 17 cas en 2011 dans 6 départements, et 22 cas en 2012 dans 11 départements dont 9 administrations IV, et 10 obtentions illégales.

Le nombre de citations de la kétamine augmente également : 18 cas en 2009 dont 2 par voie IV, 17 cas en 2010 dont 2 par voie IV, 21 cas en 2011 dont 7 par voie IV et 34 cas en 2012 dont 9 par voie IV.

### 4- Conclusion du rapporteur :

Les principales tendances observées sont : une diminution de la consommation d'héroïne ; une augmentation de la part des médicaments parmi l'ensemble des substances psycho-actives injectées ; une augmentation constante de la part des génériques parmi les consommateurs de BHD ; des premières citations de la Suboxone ; une augmentation constante de la part de la forme gélule parmi les consommateurs de la méthadone ; une diminution de la consommation du flunitrazépam et du clonazépam ; la diffusion de l'usage de méthylphénidate dans cette population bien que le nombre de citations reste faible ; l'augmentation à surveiller de la consommation de kétamine, notamment par voie IV.

### 5- Conclusion du Comité technique :

Le Comité technique souhaite que plus de CAARUD soient inclus dans les enquêtes OPPIDUM, car cette population est différente et peut apporter des informations intéressantes.

**L'avis du Comité technique a été rendu à l'unanimité.**