

Compte rendu de séance

CT022014053
18 novembre 2014
Direction NEURHO
Pôle Stupéfiants et Psychotropes
Marie-Anne COURNE

Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CT022014053

Séance du 18 novembre 2014 de 10h à 18h

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Françoise HARAMBURU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amélie DAVELUY	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Danièle DEBRUYNE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claude-Elisabeth BARJHOUX	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Régis BORDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne-Sylvie CAOUS	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie BERNARD	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth FRAUGER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Despina ASMALIDOU	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène PEYRIERE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline VICTORRI-VIGNEAU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle SEC	suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne BATISSE	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT- POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
François CHAVANT	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bernard FAUCONNEAU	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Adopté

1

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Maryse LAPEYRE-MESTRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne ROUSSIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS

Nathalie RICHARD	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
------------------	---------------------	-------------------------------------	--------------------------

Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes

Marie-Anne COURNE	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-------------------	--------------	-------------------------------------	--------------------------

Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
---------------------	------------	--------------------------	-------------------------------------

Martin GARRET	Interne	<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"/>
----------------	------------	-------------------------------------	--------------------------

Elena SALAZAR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---------------	------------	-------------------------------------	--------------------------

Equipe Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie

Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
----------------	------------	-------------------------------------	--------------------------

Laetitia BONNEAU	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
------------------	---------	-------------------------------------	--------------------------

Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
----------------	------------	-------------------------------------	--------------------------

Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique des CEIP du 18 novembre 2014.

Adopté

Acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASOS	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées. Etude transversale annuelle réalisée auprès des pharmaciens et coordonnée par le CEIP de Bordeaux et ayant pour objectifs de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités d'utilisation, d'évaluer le respect des règles de prescription, de décrire l'évolution dans le temps de ces traitements et de recueillir l'opinion des pharmaciens sur leurs prescriptions.
CAARUD	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
CAP	Centre AntiPoison
CAPTIV	Centre AntiPoison et Toxicovigilance
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CNSP	Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (avant 1 ^{er} octobre 2012)
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
CSAPA	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSP	Commission des Stupéfiants et Psychotropes (après 1 ^{er} octobre 2012)
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances. Enquête annuelle réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français, et ayant pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès d'une année sur l'autre. Cette enquête est coordonnée par le CEIP de Grenoble.
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives.
NotS	Notification Spontanée est un système de notification spontanée de cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné par les professionnels de santé.
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OPEMA	Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire. Enquête multicentrique nationale menée auprès des médecins généralistes et coordonnée par le CEIP de Marseille. Cette enquête a pour objectif de collecter les caractéristiques sociodémographiques des patients usagers de produits illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire, leurs consommations de substances illicites et de médicaments psychotropes et leurs pathologies somatiques associées
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse. Etude pharmaco-épidémiologique nationale de type transversal, coordonnée par le CEIP de Marseille, se déroulant dans les structures prenant en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés. L'objectif de cette étude est dégager des tendances sur les caractéristiques socio-économiques des sujets et les modalités de consommation ; décrire les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés ; contribuer à l'évaluation de l'abus et de la dépendance des produits et mettre en évidence des signaux ; décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques comme celles des sujets recrutés en milieu carcéral et dans les CAARUD
OSIAP	Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible. Enquête coordonnée par le CEIP de Toulouse, qui permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de classer les médicaments les plus détournés au niveau régional et national par rapport aux chiffres de vente

Points	Sujets abordés	Action :
1.	Introduction	
1.1	Adoption du CR du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 25 septembre 2014 (CT022014043)	Pour avis
2.	Dossiers Produits – Substances (National)	
2.1	Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance des médicaments à base de zopiclone	Pour avis
2.2	Présentation du suivi national d'addictovigilance de la spécialité LYRICA (prégabaline)	Pour avis
2.3	Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance de la spécialité XEROQUEL (quétiapine)	Pour avis
3.	Dossiers Thématiques	
3.1	Point sur les Nouvelles Substances Psychoactives (NSP)	Pour information

Adopté

Déroulement de la séance

	Introduction
1.	Compte-rendu du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 25 septembre 2014 (CT022014043)
Direction en charge du dossier	Direction Neurho Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes
Adoption finale par mail le 22 décembre 2014	
Le compte-rendu du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 25 septembre 2014 (CT022014043) a été adopté le 22 décembre 2014 par voie électronique sans modification.	

Adopté

2.	Dossiers Produits – Substances (National)
2.1.	Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance des médicaments à base de zopiclone
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<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

1. Introduction

La zopiclone est un hypnotique de structure chimique différente de celle des benzodiazépines mais de mécanisme d'action pharmacologique proche. Elle se présente sous forme de comprimés dosés à 3,75 mg ou 7,5 mg. Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil en cas d'insomnie occasionnelle et en cas d'insomnie transitoire. La posologie recommandée est de 7,5 mg par jour. La prise doit avoir lieu le soir au coucher, au lit. La durée de traitement recommandée en cas d'insomnie occasionnelle est de 2 à 5 jours, et en cas d'insomnie transitoire, de 2 à 3 semaines. La durée maximale de prescription de ce médicament est de 4 semaines.

En 2002, l'Afssaps (devenue Ansm) avait souhaité faire un point en France sur le potentiel d'abus et de dépendance de la zopiclone et une enquête nationale avait été ouverte. Les conclusions de cette évaluation sur la période allant de 1993 à 2002 avaient été les suivantes : lors de sa mise sur le marché, la zopiclone avait été perçue comme étant une nouvelle possibilité de traitement de l'insomnie parce qu'elle possédait les bénéfices des benzodiazépines, à savoir une réduction du délai d'endormissement et une augmentation qualitative et quantitative du temps de sommeil, sans avoir autant d'effets indésirables notamment le potentiel d'abus et de dépendance. Les données de cette première enquête étaient cependant en opposition avec cette hypothèse, même si elles étaient peu nombreuses par rapport au nombre de patients traités par la zopiclone.

Afin d'actualiser l'enquête d'addictovigilance, des données complémentaires portant sur la période du 01/01/03 au 31/05/14 ont été demandées aux laboratoires commercialisant ces médicaments. Cette analyse est à nouveau présentée par le CEIP (Centre d'Evaluation et l'Information sur la Pharmacodépendance) de Nantes.

2. Epidémiologie de l'usage et de l'abus

a. Analyse de la littérature

Les 6 cas rapportés issus de la littérature sur la période 1^{er} janvier 2003 - 31 mai 2014 sont comparables aux 34 cas de la précédente enquête (1993-2002), avec cependant une moyenne d'âge plus élevée et des problèmes d'addiction à la zopiclone rapportés chez des patients de plus de 75 ans. La moitié de ces patients présentent des antécédents addictifs (alcoolodépendance) et/ou psychiatriques (troubles dépressifs notamment). Le diagnostic de dépendance est rapporté dans 5 cas sur 6. Les symptômes de sevrage à l'arrêt semblent une caractéristique constante dans la majorité des cas. Le mésusage de la zopiclone est retrouvé dans 3 cas sur 6 (multiplication des prises dans la journée, recherche d'un effet relaxant, améliorant la confiance en soi).

b. Analyse des cas recueillis par le réseau des CEIP (Centres d'Evaluation et l'Information sur la Pharmacodépendance)

Sur la période du 1^{er} janvier 2003 au 31 mai 2014, 744 notifications (NotS) ont été rapportées dont 502 cas en rapport avec l'abus et la pharmacodépendance. La majorité des notifications proviennent de pharmaciens.

La part de la zopiclone dans les NotS augmente en 2012 et 2013, avec respectivement 3,14 % et 3,53 %. L'analyse des 502 notifications simples concerne des patients d'un âge moyen de 46,4 ans, de sexe féminin dans 51,4 %, avec des troubles psychiatriques ou antécédents de troubles psychiatriques dans 27,7 % et troubles addictifs dans 38,6 % des cas. Les effets recherchés, autres qu'hypnotiques, sont surtout « un effet relaxant », avec peu de recherche d'euphorie. Les doses, utilisées dans ces cas

notifiés, restent « modestes ».

Les autres notifications concernent des intoxications médicamenteuses volontaires (IMV) pour 45 NotS et des signalements de falsifications d'ordonnances hors période d'enquête pour 196 cas. Une notification pour syndrome de sevrage néonatal est aussi rapportée.

c. Analyse des cas recueillis par les laboratoires

Parmi les 302 cas rapportés par les laboratoires, après élimination des doublons et autres cas non concernés par cette analyse, 46 correspondent à des cas d'abus, de pharmacodépendance, d'usage détourné, de sevrage ou de surdosage (dont 14 cas soit 30,4 % identifiés comme graves). Il s'agit de patients d'âge moyen de 52,7 ans et de sexe masculin à 53,3 %. Ces patients ont des antécédents de troubles psychiatriques et addictifs pour 21,7 % d'entre eux. Les problèmes les plus identifiés sont la dépendance (41 %), la chronicité (39 %) et la surconsommation (35 %).

d. Analyse des cas recueillis par les CRPV (Centres Régionaux de PharmacoVigilance)

Sur les 435 cas issus de la BNPV (Banque Nationale de la PharmacoVigilance), la notion d'un contexte d'abus ou de pharmacodépendance est identifiée dans 64 cas. Plus précisément, on dénombre 26 cas d'abus de pharmacodépendance ou d'usage détourné, 18 cas de syndromes de sevrage, 14 cas d'effets indésirables néonataux (zopiclone prise lors de la grossesse) et 6 cas dans un contexte de substitution du princeps IMOVANE® par un générique. Parmi les 26 cas d'abus et de pharmacodépendance, les patients ont des antécédents de pathologies psychiatriques dans 38,5 % des cas et d'addiction dans 46,2 % des cas.

e. Outils épidémiologiques

i. DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)

Sur la période de 2006 à 2012, 1670 décès directs ont été notifiés, dont 66 (4 %) avec la zopiclone. Dans 11 cas, la zopiclone est possiblement impliquée dans le décès (10 avec une concentration sanguine toxique, soit supérieure à 150 µg/L).

ii. OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

Entre 2003 et 2013, 1404 cas de consommation de zopiclone ont été identifiés dans OPPIDUM. Le nombre d'utilisateurs de zopiclone est resté stable (2 à 4 % selon les années), tout comme le nombre de fiches produits (1 à 2 % selon les années). Les indicateurs de détournement de la zopiclone sont parmi les moins élevés comparés à ceux d'autres benzodiazépines (flunitrazépam, clonazépam). L'usage de la zopiclone s'inscrit dans le cadre d'une polyconsommation dans la très grande majorité des cas (plus de 95 %), avec un nombre moyen de produits consommés par sujet entre 3,4 et 3,9 selon les années. On retrouve une augmentation récente de la consommation de zopiclone à des doses deux fois supérieures à celle préconisée par l'AMM (entre 4 et 8 % selon les années). L'ancienneté de la consommation de zopiclone est supérieure à 1 an dans plus de 50 % des cas depuis 2009. Il existe une souffrance à l'arrêt dans 30 à 50 % des cas selon les années. La zopiclone est obtenue par prescription médicale dans plus de 93 % des cas.

iii. OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)

Entre 2008 et 2013, 156 cas de consommation de zopiclone ont été identifiées dans OPEMA. La part des utilisateurs de la zopiclone était très faible lors de la première enquête en 2008 (3 sujets, soit 1 %), puis a augmenté et est resté stable entre 3 et 4 % jusqu'en 2013. La zopiclone représente 2 % des fiches produits, et ce, depuis 2009. L'usage de la zopiclone s'inscrit dans le cadre d'une polyconsommation dans la majorité des cas (67 à 86 % des cas selon les années), avec un nombre moyen de produits consommés par sujet entre 2,7 et 2,9 selon les années. Environ la moitié des sujets bénéficie d'un traitement de substitution aux opiacés. L'ancienneté de la consommation de zopiclone est le plus souvent de quelques années. Il existe une souffrance à l'arrêt dans un peu moins de la moitié des cas.

iv. SOUMISSION CHIMIQUE

Pour la période 2003-2012, 27 cas de soumission chimique impliquant la zopiclone ont été retrouvés au total (aucun cas en 2012). Cette substance est moins souvent incriminée dans les cas de soumission chimique que le clonazépam, le zolpidem et le bromazépam.

v. OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

Les données OSIAP portent sur toutes les ordonnances sur lesquelles figurait la zopiclone, collectées au

cours des périodes d'enquête spécifiques ainsi qu'hors période d'enquête entre 2003-2013. La zopiclone se trouve parmi les molécules les plus fréquemment citées sur les ordonnances falsifiées en période d'enquête. Elle oscille entre la 4^{ème} et la 6^{ème} position. La majorité des ordonnances présentées sont des ordonnances simples, avec néanmoins une proportion non négligeable d'ordonnances bizones.

f. Caractérisation de la pharmacodépendance et comparaison avec d'autres molécules

i. Analyse en classes latentes (LCA)

L'analyse en classes latentes (LCA), à partir des bases de remboursement de l'assurance maladie, permet d'identifier des groupes ou profils d'individus ayant des caractéristiques similaires, à partir de variables catégorielles observées.

Trois classes distinctes de consommateurs de zopiclone ont été identifiées. La classe 1 est la plus prévalente. Elle représente les consommateurs « non problématiques » de zopiclone (prescription en médecine générale, pas de nomadisme médical ou pharmaceutique, conformité avec les recommandations, faible taux de surconsommation, peu de pathologies mentales associées). La classe 2 comprend des individus qui pourraient avoir développé une tolérance aux effets hypnotiques ayant justifié la prescription d'autres médicaments anxiolytiques/hypnotiques. La prévalence des troubles psychiatriques associés est la plus élevée dans cette classe et le suivi en médecine générale moins fréquent que dans la classe 1. Même si la classe 3 se caractérise par un suivi spécialisé, une non-adéquation avec les recommandations, des pathologies psychiatriques associées, un comportement de fraude et une utilisation excessive apparaissent dans cette classe. Ce modèle ne discrimine cependant pas de classe spécifique de consommateurs problématiques pour cette molécule.

ii. Analyse du score de gravité de la pharmacodépendance

En 2012, l'ANSM a financé un projet de création d'un outil de caractérisation des pharmacodépendances médicamenteuses -PROMESS (PROfil des Médicaments Et SubstanceS). L'objectif de ce projet était de développer un outil statistique et informatique permettant de caractériser le potentiel d'abus et de dépendance de substances à partir des notifications reçues par le CEIP de Nantes évaluées de manière homogène. L'évaluation des notifications reçues repose sur les sept items de la définition officielle de la dépendance du DSM-IV auquel a été ajouté un item spécifique évaluant le mésusage. Ces huit items sont répartis en deux groupes. Le premier groupe correspond à des signes physiques et compulsifs de la dépendance qui comprend les critères suivants : 1) la tolérance, 2) les symptômes de sevrage, 3) la prise de produit de façon plus importante que ce qui était initialement prévu (dose ou durée), 4) le désir ou essai infructueux d'arrêter la consommation. Le deuxième groupe de critères correspond aux conséquences dommageables de la dépendance, il comprend les notions suivantes : 5) le temps passé pour se procurer le produit, 6) les problèmes professionnels ou personnels liés à la consommation, 7) la persistance de la consommation malgré des problèmes de santé causés par la consommation, 8) l'existence d'un comportement de transgression. Les scores vont de 1 à 8 avec deux sous-scores sur 4. L'analyse de l'ensemble des notifications concernant un médicament permet, en utilisant les items de ce score, de caractériser la dépendance.

Les 20 notifications spontanées utilisées sont les notifications impliquant la zopiclone et enregistrées dans la base de données du CEIP de Nantes au cours de la période du 1^{er} janvier 2008 au 29 octobre 2014.

L'analyse quantitative des 20 cas permet de conclure que les notifications pour la zopiclone ont 3 items positifs dans 25 % des cas et 4 items positifs dans 28 % des cas. On observe aussi que 20 % des notifications ont plus de 6 items positifs. D'un point de vue qualitatif, l'item le plus fréquemment positif est l'item 3 (80 % des notifications) correspondant à des doses ou durées supérieures à ce qui était prévu. Le deuxième item le plus représenté est l'item 4 correspondant à un désir, essai infructueux d'arrêter la consommation (75 % des notifications).

Deux sous-populations sont observées : une première pour laquelle les notifications ont des scores élevés dans les deux dimensions (physique et compulsif / conséquences dommageables) du questionnaire et une seconde pour laquelle les notifications ont des scores moyens à faibles dans la dimension conséquences dommageables.

La zopiclone a été comparée au zolpidem, au bromazépam, à l'héroïne (utilisée comme témoin positif) et à la paroxétine (utilisée comme témoin négatif). D'après la répartition des notifications selon le nombre d'items positifs au score de gravité, la substance pour laquelle le pic est le plus précoce est la paroxétine (substance pour laquelle les notifications ont le plus de scores faibles). La zopiclone vient ensuite, puis le bromazépam.

De plus, 80 % des notifications avec l'héroïne, 45 % des notifications avec le zolpidem et 20 % des

notifications avec la zopiclone ont plus de 6 items positifs.

3. Discussion et conclusion du rapporteur

Quelle que soit la source de données, les patients pharmacodépendants constituent une population dans laquelle on observe fréquemment des antécédents psychiatriques et/ou addictologiques. Des syndromes de sevrage et une tolérance sont fréquemment rapportés. Les doses de zopiclone utilisées restent « modestes ». On ne retrouve pas de situation d'utilisation de « mégadose » comme cela est décrit dans la littérature avec le zolpidem. De plus, il y a très peu de cas de détournement de la voie d'administration. Cependant, il est important de respecter les durées de prescription les plus courtes possibles avec une durée maximale de quatre semaines, compte tenu de la tolérance aux effets hypnotiques, fréquemment rapportée. De même il convient d'insister sur l'importance de la prescription de doses les plus faibles possibles, c'est-à-dire 3,75 mg/jour, notamment dans certaines populations à risque (sujets âgés, antécédents psychiatriques et notamment anxiété, antécédents d'addiction à une autre substance). Ces mesures (courte durée de prescription et faible posologie initiale) pourraient limiter les phénomènes de tolérance et de syndrome de sevrage.

Les comparaisons de la zopiclone avec d'autres substances permettent de positionner ce médicament en termes de profil de dépendance. Les données épidémiologiques permettent d'émettre l'hypothèse que la dépendance à la zopiclone ne partage pas les caractéristiques de celles retrouvées avec le zolpidem. La LCA, en utilisant les données de milliers de patients permet d'identifier une sous-population de consommateurs problématiques pour le zolpidem non retrouvée pour la zopiclone. En utilisant le score de gravité sur les notifications nantaises, on met en évidence des différences dans la répartition du nombre d'items positifs et les courbes de pourcentages cumulés d'items positifs entre la zopiclone, le bromazépam et le zolpidem. Les données sur la zopiclone sont plutôt rassurantes, même si des analyses ultérieures seraient utiles, le nombre de notifications étant faible.

Le bilan portant sur la période du 01/01/03 au 31/05/14 permet de confirmer qu'il n'y a pas d'identification de problèmes majeurs spécifiques liés à l'utilisation de cette substance. Cependant, la zopiclone présente des problèmes comparables à ceux des autres hypnotiques (dépendance, abus, prise chronique, tolérance, sevrage à l'arrêt, etc.)

Dans le contexte d'un possible changement de la réglementation de prescription des hypnotiques, il paraît toutefois nécessaire de poursuivre la surveillance de la zopiclone.

Avis du comité technique

Le comité technique rappelle que la zopiclone, comme les autres hypnotiques, doit être prescrite à la dose la plus faible possible et pour une courte durée. L'association de la zopiclone avec d'autres médicaments du système nerveux central doit aussi être prise en compte.

Le Comité technique propose que les messages sur les conditions de prescription, les populations à risque, la tolérance, les dépendances physiques, l'apparition de syndrome de sevrage à l'arrêt, etc. soient rappelés à l'occasion d'une information plus générale sur les risques des hypnotiques.

Le comité technique est en accord avec l'avis du rapporteur et souhaite maintenir la surveillance de la zopiclone, à l'instar des autres benzodiazépines.

Ce dossier sera présenté, pour information, à la Commission des stupéfiants et psychotropes du 16 décembre 2014.

2.2.	Présentation du suivi national d'addictovigilance de la spécialité LYRICA (prégabaline)
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

1. Introduction

La prégabaline est un analogue du GABA sans action directe sur le récepteur gabaergique et ayant une structure proche de la gabapentine.

Elle a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en procédure centralisée le 6 juillet 2004 (Lyrica®) dans les douleurs neuropathiques, l'épilepsie partielle et le trouble anxieux généralisé. En août 2009, l'agence européenne du médicament a émis un avis défavorable à une demande d'extension d'indication dans la fibromyalgie.

Lyrica® a été commercialisé en France le 01/07/2005.

Une AMM a récemment été octroyée à un générique (Pfizer) dans les douleurs neuropathiques (10/04/2014).

En 2010, la prégabaline était parmi les 3 nouveaux produits signalés par l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies) en raison de signalements provenant de Suède, de Grande-Bretagne et de Finlande.

Le premier cas d'abus de prégabaline en France a été notifié au réseau d'addictovigilance en 2011.

Lors de la dernière enquête officielle d'addictovigilance présentée au comité technique des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) du 11/07/2013, aucun signal d'abus, de mésusage ou de dépendance n'a été identifié. Toutefois, la surveillance a été maintenue en raison de l'utilisation croissante, de la potentialité d'usage hors AMM dans la substitution et le sevrage aux benzodiazépines et des cas d'abus rapportés en Europe.

Cette enquête, coordonnée par le CEIP de Toulouse, présente les données actualisées d'addictovigilance entre 2013 et le 1^{er} semestre 2014.

2. Résultats et discussion

2.1. Exposition

En France, une estimation de l'évolution de la consommation de la prégabaline à partir des bases de l'assurance maladie montre une forte augmentation de l'exposition ainsi qu'une forte augmentation de la prévalence (passant de 2 ‰ sujets en 2006 à 12,76 ‰ en 2013).

En Europe, en 2012, la prégabaline était principalement consommée en Finlande, puis en Islande et en France.

2.2. Cas d'abus, de mésusage et de dépendance

A partir des données transmises par le laboratoire sur la période 01/05/12 et 30/09/14, 2 cas d'abus et 1 cas de dépendance ont été retenus.

Entre janvier 2012 et avril 2013, 6 notifications spontanées (NotS) d'abus avaient été rapportées au réseau des CEIP.

Entre mai 2013 et juin 2014, 10 NotS ont été colligées. Il s'agit d'un homme dans 6 cas, l'âge moyen est de 39 ans. Dans 5 cas sur 10, la prégabaline a été prescrite pour une douleur neuropathique ou pour une

raison non précisée. Des prises massives ont également été rapportées. Pour rappel, les doses thérapeutiques se situent entre 150 et 600 mg par jour, en 2 ou 3 prises.

La notion d'un détournement de la voie d'administration n'a pas été rapportée.

Une analyse dans la Banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) pour la période 01/01/2012 - 31/05/2014 a été réalisée par le CEIP de Toulouse et n'a pas mis en évidence de lien entre les cas d'abus et de dépendance et l'exposition à la prégabaline.

Dans l'enquête OSIAP sur les ordonnances falsifiées, le nombre de citations de la prégabaline a augmenté en 2013 avec 16 notifications correspondant à un taux de 2,1 %. Pratiquement toutes les régions sont concernées. Il s'agit majoritairement de femmes (6 femmes et 3 hommes). L'âge moyen est de 47 ans. Une fausse ordonnance (4 cas) et un nomadisme médical et/ ou pharmaceutique (3 cas) sont rapportés. Dans la majorité des cas, la prégabaline est associée à de nombreux médicaments mais est seule mentionnée sur l'ordonnance dans 2 cas.

Dans l'enquête OPPIDUM (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse), la prégabaline est citée 18 fois en 2012 et 2013 (17 fois entre 2001 et 2008 et non citée entre 2009 et 2011). La voie orale est utilisée.

Dans 2 cas le produit est utilisé dans le cadre d'un abus et dans 2 cas d'une dépendance. La prégabaline est obtenue illégalement dans 2 cas. Parmi les 18 sujets, 15 prennent un médicament de substitution de la dépendance aux opiacées, principalement méthadone.

Dans l'enquête OPEMA (Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire), 11 signalements sont rapportés depuis 2008 (0,2 %). Six sujets sont traités par médicaments de substitution aux opiacés et 4 ont une consommation concomitante d'alcool.

Les données de la littérature rapportent des cas d'abus en Allemagne, Finlande, Ecosse, Suède et Grande-Bretagne.

3. Conclusion et proposition du rapporteur

Plusieurs éléments confirment le potentiel d'abus de la prégabaline, notamment en raison de ses effets euphorisants. Les données de la littérature internationale et l'évolution de sa consommation en France et en Europe suggèrent un élargissement de son utilisation.

Par rapport aux données du rapport présenté au CTCEIP du 11/07/2013, le nombre de cas rapportés n'augmente pas significativement. En revanche, un signal de détournement est possible à partir des données OSIAP en 2013, à surveiller en 2014 et une augmentation de l'utilisation de prégabaline dans les populations à risque (sujets sous médicaments de substitution ou présentant des antécédents d'abus) sont observés, avec une évolution vers un mésusage (obtention illégale, finalité non thérapeutique).

L'impact réel de l'abus et de la dépendance à la prégabaline reste encore difficile à préciser. Il apparaît donc nécessaire de poursuivre la surveillance de ce médicament.

Avis du Comité technique

Le comité technique considère qu'il n'y a pas de signal majeur d'abus de la prégabaline en France. Toutefois, certaines notifications sont inquiétantes car issues de deux populations différentes : celle en ambulatoire avec des ordonnances falsifiées dans OSIAP et celle de patients substitués dans OPPIDUM. De plus, l'exposition augmente en France.

Le Comité technique s'interroge sur la possibilité d'un report des prescriptions de clonazépam vers la prégabaline. Le CEIP va conduire une étude sur l'EGB (Echantillon généraliste des bénéficiaires) dont les résultats devraient être disponibles au premier semestre 2015.

Afin de mieux caractériser ce signal, les données de l'enquête DRAMES 2013 et de l'étude EGB devront être analysées.

Au niveau européen, il a été demandé au laboratoire de présenter les cas d'abus, de dépendance et de mésusage par année et par pays, lors du prochain PSUR qui sera discuté au printemps 2015.

L'enquête d'addictovigilance sera alors actualisée et présentée au CTCEIP de mai 2015.

2.3.	Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance de la spécialité XEROQUEL (quétiapine)
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 Montpellier

1. Introduction

La quétiapine est un antipsychotique atypique, de la famille des dibenzothiazépines, de structure proche de celle de la clozapine.

En Europe, la quétiapine possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour deux formes pharmaceutiques : comprimé à libération immédiate (Seroquel® et génériques) et comprimé à libération prolongée (Xeroquel®). En France, seule la spécialité Xeroquel® est commercialisée depuis novembre 2011.

Xeroquel® est indiqué dans le trouble bipolaire, la schizophrénie à une posologie usuelle de 600 mg/jour et comme traitement adjuvant de l'épisode dépressif majeur à une posologie de 300 mg/j.

La quétiapine est un antagoniste des récepteurs D₂, 5HT_{2A}, cholinergiques et H₁, et un agoniste partiel 5HT_{1A}. Son métabolite principal est la norquétiapine, agoniste 5HT_{1A} et inhibiteur du transporteur de la noradrénaline.

En juillet 2014, l'EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction), également sollicité par l'Agence Européenne du médicament (EMA), a demandé à l'ANSM un retour d'information sur le mésusage et l'usage récréatif de la quétiapine (Xeroquel®/Seroquel®), à la suite d'une saisie qui a eu lieu en Pologne dans un contexte d'abus / mésusage.

Une analyse des cas d'abus, de dépendance et de syndrome de sevrage a été faite dans la base de données européennes de pharmacovigilance, Eudravigilance, qui montre une augmentation constante des cas rapportés depuis 2007.

A la suite de cette demande, une note de synthèse des données recueillies par le réseau des CEIP avait été réalisée par le CEIP-A de Marseille. Puis, une enquête d'addictovigilance sur le potentiel d'abus et de dépendance de la quétiapine a été ouverte et confiée au CEIP de Montpellier.

2. Résultats et discussion

2.1. Exposition

L'exposition à la quétiapine est en constante progression.

2.2. Cas d'abus, de mésusage et de dépendance

2.2.1 Données du laboratoire

En France, le laboratoire a eu 4 cas de consommation ou d'augmentation de consommation de cannabis sous quétiapine et 1 cas de sniff chez un consommateur de cocaïne et de benzodiazépines par voie nasale.

Au niveau international, 2 955 cas ont été retenus depuis la commercialisation de quétiapine (1996) :

- 723 notifications en rapport avec des signes de sevrage, dont 329 indiquant des symptômes physiques liés au sevrage : sueurs, nausées, vomissement, insomnie (31 cas).
- 124 notifications correspondant à une addiction/dépendance, dont 58 patients avec des antécédents

ou une consommation associée de substances psychoactives. Parmi ces 58 patients, 19 déclarent ne pas pouvoir dormir sans quétiapine.

- 443 notifications de mésusage : administration par voie nasale (26 cas), par voie injectable (4 cas), fumée (3 cas). Un patient ayant obtenu la quétiapine de manière illicite, en prison, est décédé après l'avoir sniffée.
- 62 notifications d'abus :
 - 6 notifications de patients ayant détourné ou vendu la quétiapine
 - 12 patients ayant consommé la quétiapine d'un tiers : 4 pour dormir, 1 pour anxiété. Aucun de ces sujets n'a eu de prescription antérieure de quétiapine
 - 9 notifications d'achat ou tentative d'achat de la quétiapine dans la rue
 - Un patient ayant arrêté la quétiapine et en a pris avec de la méthamphétamine
 - 13 patients ont présenté des comportements déviants, demande insistante de doses plus élevées, nomadisme médical et pharmaceutique, exagération de symptômes...

2.2.2 Données des CEIP

Sur la période 02/11/11 – 31/08/145, 5 **notifications spontanées** (3 hommes et 2 femmes) ont été rapportées par le réseau d'addictovigilance :

- Un usage de quétiapine à visée de défonce en association avec d'autres médicaments ayant conduit à une hospitalisation
- Un cas d'abus chez un sujet polytoxicomane
- Un cas de nomadisme médical et pharmaceutique
- Un cas de falsification d'ordonnance
- Un cas de surdosage en méthadone et d'interaction méthadone / quétiapine

Un DIVAS concerne un mésusage par voie intraveineuse

Dans l'enquête **OSIAP** (Ordonnance Suspecte Indicateur d'Abus Possible), la quétiapine est citée dans 4 cas.

Dans l'enquête **OPEMA** (Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire) 5 patients sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) ont rapporté la prise de quétiapine en usage simple.

Dans les enquêtes **OPPIDUM** (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse) 2012 et 2013, 69 fiches citant la quétiapine ont été rapportées. Il s'agit d'hommes (79,7 %), d'âge moyen 36 ans, et majoritairement traités par TSO (81,1 %). Dans ces fiches, ont été décrits : un cas de consommation par voie fumée, 3 cas d'obtention illégale (deal, don, prescripteurs multiples), 2 cas de consommation d'une dose supérieure à la dose prescrite, 10 cas de consommation concomitante avec de l'alcool, 2 cas d'abus, 2 cas de dépendance, 4 cas de consommation de la quétiapine pour effet correcteur ou substitutif (3 cas) et positif (1 cas), 1 cas de posologie supérieure à l'AMM, 1 cas de prescripteurs multiples, 2 cas d'augmentation des doses depuis 6 mois

La quétiapine a été impliquée dans 5 décès de l'enquête **DRAMES**. La méthadone était associée dans 3 cas, la codéine dans 1 cas. Dans 1 cas, la quétiapine a été retrouvée à des concentrations élevées (1602 µg/l) associée à de la venlafaxine (2683 µg/l).

La quétiapine a été citée dans un cas de **soumission chimique**.

2.2.3 Données issues de la littérature

Dans la littérature, 21 cas d'abus avec la quétiapine ont été publiés, aucun cas français. Il s'agit principalement d'hommes (86 %), d'âge moyen 33,5 ans. Seize (76 %) avaient des antécédents d'abus d'alcool et/ou d'autres substances, 13 (62 %) des antécédents de maladies psychiques. La quétiapine était consommée par voie orale (13 cas, 72,2 %), nasale (4 cas), intraveineuse (2 cas) et inhalée (1 cas).

Six sujets ont présenté des symptômes pouvant être associés à un syndrome de sevrage à l'arrêt.

Une étude américaine a évalué les caractéristiques du mésusage de la quétiapine chez des sujets inclus dans un programme méthadone et suivis dans un centre de soins. Parmi les 74 sujets qui ont répondu au

questionnaire, 80 % ont déclaré mésuser la quétiapine, 21 % l'obtenir sans prescription pour un usage à visée hypnotique et anxiolytique, 2 sujets la consommer par voie nasale¹.

Une étude récente a analysé le mésusage des antipsychotiques parmi 429 sujets abusant de l'alcool ou d'autres substances dans un centre de prise en charge de patients toxicomanes, à New York. Dans cette population, 7 % des patients ont eu une prescription d'antipsychotiques pour troubles psychotiques. La quétiapine est le principal antipsychotique abusé [96 % puis olanzapine (28 %), rispéridone (20 %) et aripiprazole (20 %)]. La principale raison d'utilisation des antipsychotiques est de dépasser les effets négatifs de la consommation d'alcool ou d'autres substances (66,7 %). Les autres raisons sont l'augmentation des effets d'autres substances (25 %) et l'expérimentation (20,5 %). Les associations spécifiques les plus fréquentes ont été la quétiapine avec alcool et opioïdes (24 %), et la quétiapine avec opioïdes (16 %)².

Une étude récente a évalué le potentiel de dépendance de la quétiapine et le risque d'abus chez les rongeurs. Parmi les tests réalisés, le test d'auto-administration s'est révélé positif. Les trois groupes d'animaux ont présenté une augmentation de l'auto-administration et une réponse significative comparée au groupe contrôle³.

3. Conclusion et proposition du rapporteur

Au total, les arguments en faveur d'un potentiel d'abus de la quétiapine sont ses propriétés pharmacologiques (effet anxiolytique / propriété agoniste partiel 5HT_{1A} de la quétiapine et de la norquétiapine, effet inhibiteur du transporteur de la noradrénaline pour la norquétiapine, dissociation rapide des récepteurs D2), l'étude positive d'auto-administration chez les rongeurs, les nombreux cas publiés, la présence de noms de rue.

Les arguments contre un potentiel d'abus sont sa classe thérapeutique (antipsychotique), l'existence de molécules présentant les mêmes propriétés et sans abus (buspirone, clozapine) et la disponibilité de la forme à libération prolongée en France.

En France, sur les 3 années de commercialisation, le réseau des CEIP et les outils n'ont pas mis en évidence de signal d'abus ou de détournement. Quelques cas ont été notifiés.

Au niveau international, le laboratoire a eu plusieurs cas notifiés et au moins 21 cas ont été publiés.

Le rapporteur propose la poursuite de la surveillance, une information auprès des professionnels de santé par le bulletin d'information en addictovigilance, vers les CSAPA (Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie) et les prisons, et une étude sur les sujets incarcérés et suivis en CSAPA et consommant de la quétiapine.

Avis du Comité technique

La quétiapine possède un potentiel d'abus et de dépendance différent des autres antipsychotiques de par sa pharmacologie. Elle semble principalement être l'objet d'abus pour son effet sédatif, pour favoriser l'endormissement le soir, en milieu carcéral. Dans les pays anglosaxons, l'abus de quétiapine est bien établi.

Aux Etats-Unis, la quétiapine est le premier antipsychotique prescrit et est sur le marché depuis plus de 10 ans. Pourtant les publications présumant d'un problème émergent sont récentes.

Le Comité technique souligne les 4 signalements en France d'augmentation de la consommation de cannabis chez des patients traités par quétiapine.

Les cas rapportés sont plutôt des cas d'abus et de mésusage mais pas de dépendance. Le Comité technique souhaite attirer l'attention des psychiatres et professionnels de santé en milieu carcéral sur les demandes ou l'augmentation de posologies de quétiapine par les patients.

Le Comité technique propose le maintien de la surveillance avec un point dans un an, quand seront notamment disponibles, les données OPPIDUM 2014.

¹ McLarnon ME, Fulton HG, MacIsaac C, *et al.* Characteristics of quetiapine misuse among clients of a community-based methadone maintenance program. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 721-3.

² Malekshahi T, Tioleco N, Ahmed N, *et al.* Misuse of atypical antipsychotics in conjunction with alcohol and other drugs of abuse. *J Subst Abuse Treat* 2014; S0740-5472(14)00143-3.

³ Cha HJ, Lee HA, Ahn JI, *et al.* Dependence potential of quetiapine: behavioral pharmacology in rodents. *Biomol Ther* 2013; 21: 307-12

Adopté

3.	Dossiers Thématiques
3.1.	Point sur les Nouvelles Substances Psychoactives (NSP)
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<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	Aucun
Présentation	Ansm

1. Introduction

L'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC) désigne sous les termes « nouvelles substances psychoactives » (NSP), toute substance consommée à des fins abusives, pure ou en préparation, n'étant contrôlée ni par la Convention unique des Nations unies sur les stupéfiants de 1961, ni par la Convention des Nations unies sur les substances psychotropes de 1971 et qui peut représenter une menace pour la santé publique.

Le terme « nouvelles » ne se réfère pas nécessairement à un développement récent de la substance (plusieurs NSP ont été synthétisées il y a plus de 40 ans), mais à son émergence récente sur le marché.

Entre 2008 et 2013, le nombre de saisies (police et douanes) de NSP est passé de 21 à 1076 par an.

Jusqu'en 2012, la majorité des saisies concernait un simple envoi de plusieurs produits en faible quantité pour une consommation personnelle. Depuis 2013, il s'agit surtout de paquets (500 g à 5 kg) contenant un seul produit, traduisant probablement un achat sur Internet en vue d'un trafic.

En octobre 2014, l'ONUDC a adressé un questionnaire sur les NSP à l'ensemble des Etats afin de dresser une liste des substances identifiées en 2013 et 2014. En France, ce questionnaire a été renseigné à partir des données du réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), de l'ANSM, de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT), de l'Institut National de la Police Scientifique (INPS) et du Service Commun des Laboratoires-SCL (Douanes).

A partir de cette liste, l'ANSM a fait un état des lieux de l'évaluation faite des risques que comportent ces molécules en Europe et en France et des mesures de contrôle qui ont été prises.

2. Signalements en France en 2013 et 2014

Les NSP peuvent être classées en 8 grandes familles :

- Les phénéthylamines, molécules stimulantes, hallucinogènes, entactogènes avec principalement les 25x-NBOME et les 2C-x ;
- Les benzofuranes, sous-famille des phénéthylamines, désignées comme étant des « amphétamines psychédéliques », avec les 5- et 6-APB et les 5- et 6-APDB ;
- Les cathinones de synthèse, molécules empathogènes et euphorisantes avec principalement la MDPV, la 4-MEC, la méphédronne et la méthylone ;
- Les cannabinoïdes de synthèse souvent présentés sous forme de mélange de substances ;
- Les aminoindanes avec le 5-IAI ;
- La kétamine et les substances type phencyclidine entraînant à faibles doses, un apaisement, une euphorie, une sensation de flottement et à doses élevées, un état dissocié, avec principalement la méthoxétamine ;
- Les pipérazines avec la BZP (benzylpipérazine) ou le MT-45, probable agoniste partiel des récepteurs opioïdes et antagoniste des récepteurs NMDA ;
- Les tryptamines, hallucinogènes.

En dehors de ces 8 familles de molécules, le signalement du 4,4'-DMAR et du AH-7921 a également été rapporté.

D'après les données collectées, 111 NSP ont été signalées en France en 2013 et 2014.

Les familles de substances les plus représentées en nombre de substances qui en font partie sont les phénéthylamines (28 NSP), les cannabinoïdes de synthèse (25 NSP) et les cathinones (19 NSP).

Sur les 111 NSP, 53 ont fait l'objet d'un signalement auprès du réseau d'addictovigilance (CEIP).

Les familles les plus représentées en nombre de saisies par la police et les douanes sont les suivantes :

- les cathinones
- les cannabinoïdes de synthèse
- les phénéthylamines

La substance la plus fréquemment identifiée par SINTES (système d'identification national des toxiques et substances) est la méthoxétamine (MXE), avec 27 identifications entre 2013 et 2014.

3. Stade de l'évaluation

Six substances font ou ont fait récemment l'objet d'une évaluation européenne des risques (rapport conjoint EMCDDA⁴ et Europol) dans le cadre de la décision 2005/387/JAI du Conseil de l'Union européenne du 10 mai 2005, relative à l'échange d'informations, à l'évaluation des risques et au contrôle des nouvelles substances psychoactives (25I-NBOMe, MDPV, MXE, MT-45, 4,4'-DMAR, AH-7921).

Le 25 septembre 2014, le Conseil de l'Union européenne a décidé de soumettre le 25I-NBOMe, la MXE, la MDPV et le AH-7921 à des mesures de contrôle, impliquant, en France, l'inscription sur la liste des stupéfiants du 25I-NBOMe et du AH-7921, la MDPV et la MXE étant déjà inscrite (depuis 2013).

(Note post-réunion : les rapports d'évaluation des risques par le Conseil scientifique de l'OEDT ont été présentés à la Commission et au Conseil le 19/09/14 pour le 4,4'-DMAR et le 06/10/14 pour le MT-45.)

En France, les cathinones de synthèse, dont la MDPV, ont été classées selon une approche générique (par famille de molécules) en 2012 (arrêté du 27/07/12).

La Commission des stupéfiants et des psychotropes, en sa séance du 20 juin 2013, a rendu un avis favorable à la proposition d'inscription sur la liste des stupéfiants des cannabinoïdes de synthèse selon cette approche. A la suite de cet avis, l'arrêté est en cours de rédaction.

Le classement par famille des cathinones et des cannabinoïdes de synthèse en France correspond à une des propositions du rapport d'information parlementaire présenté le 20 novembre 2014 pour améliorer la lutte contre l'usage de substances illicites, à savoir développer et accélérer les interdictions par famille de molécules.

En ce qui concerne la famille des phénéthylamines, les substances suivantes sont inscrites sur la liste des stupéfiants : la 4-fluoroamphétamine (07/03/11), le 2C-I (18/08/04), le 2-CB (15/07/2002), le 2C-T-7 (13/10/03), la PMMA (23/04/01) et la PMA (22/02/90).

Avis du Comité technique

Le Comité technique demande l'ouverture d'une enquête d'addictovigilance sur la famille des 25x-NBOMe, dont l'usage semble augmenter.

⁴ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction