

Compte rendu de séance

CT022014013

18 mars 2014

Direction NEURHO

Pôle Stupéfiants et Psychotropes

Nathalie RICHARD

Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CT022014013

Séance du 13 février 2014 de 10h à 17h en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Françoise HARAMBURU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Amélie DAVELUY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Danièle DEBRUYNE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claude-Elisabeth BARJOUX	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie FOUILHE-SAM-LAI	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Régis BORDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques DESCOTES	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elisabeth FRAUGER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hélène PEYRIERE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Juliana TOURNEBIZE	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie GERARDIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle SEC	suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT- POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
François CHAVANT	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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			
Florent PERIN-DUREAU	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
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 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas GLASSER	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Romain DE-ROECH	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Equipe Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DE L'ADMINISTRATION ET DES FINANCES			
François DAZELLE	Directeur	<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 13 février 2014.

Glossaire

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.
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CAARUD	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
CAP	Centre antipoison
CAPTV	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.
MSO	Médicament de substitution aux opiacés
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 Toxicomanies
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanie
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
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 socio-démographiques 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. 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

OSIAP	CAARUD. 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
THC	Δ 9-tétrahydrocannabinol

Points	Sujets abordés	Action :
1.	Introduction	
	Adoption du CR du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 19 décembre 2014 (CT022013043)	Pour Adoption
2.	Dossiers Produits – Substances (National)	
2.1	Actualisation des données sur le dronabinol dans le cadre d'une demande de changement de tableau dans la Convention de 1971	Pour avis
2.2	Présentation des résultats de l'Outil ASOS 2013	Pour information
2.3	Suivi national d'addictovigilance de la méthadone	Pour avis
2.4	Présentation des résultats de l'enquête DRAMES 2012	Pour information

	Dossiers Produits – Substances (National)
	Actualisation des données sur le dronabinol dans le cadre d'une demande de changement de tableau dans la Convention de 1971
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input checked="" 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
<p>Le Δ9-tétrahydrocannabinol (THC) est le principe actif majoritaire du <i>Cannabis sativa</i>. Il est un des principaux composants de la plante mais peut aussi être obtenu par synthèse. Il s'agit alors du dronabinol ou Δ9-THC de synthèse.</p> <p>En raison de son potentiel d'abus et de dépendance, le cannabis est inscrit, au plan international, au tableau I de la Convention de 1961 sur les stupéfiants. Le dronabinol ou le Δ9-THC synthétique est inscrit au tableau II de la Convention de 1971 sur les psychotropes.</p> <p>En France, les tétrahydrocannabinols, dont le Δ9-tétrahydrocannabinol, sont inscrits à l'annexe IV de l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants.</p> <p>En 2006, le Comité d'experts en pharmacodépendance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a formulé la recommandation de transférer le dronabinol du Tableau II au tableau III de la Convention des Nations Unies sur les substances psychotropes de 1971 comme l'article 2, 6ème alinéa l'y autorise.</p> <p>Pour rappel,</p> <ul style="list-style-type: none"> - le tableau II de cette convention liste les substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique et une valeur thérapeutique faible à moyenne ; - le tableau III de cette convention liste les substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique mais une valeur thérapeutique moyenne à grande ; <p>Dans ce cadre, l'avis de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP) avait été sollicité lors de sa séance du 22 février 2007. Elle avait alors émis un avis défavorable au reclassement du dronabinol, considérant que son intérêt thérapeutique était limité et que son potentiel d'abus et de dépendance était avéré.</p> <p>Lors de la 50^{ème} session de la Commission des Stupéfiants de l'ONU qui s'est tenue à Vienne en 2007, une majorité de pays ont estimé que les éléments d'information fournis par l'OMS étaient insuffisants pour soumettre cette recommandation au vote et ont souhaité que cette question soit réexaminée ultérieurement par l'OMS au vu de données complémentaires. Il n'y a donc pas eu de vote.</p> <p>En 2012, lors de sa 35ème session, le comité d'experts de la pharmacodépendance de l'OMS a décidé de maintenir sa recommandation de transférer le dronabinol du Tableau II au tableau III, estimant qu'il n'avait reçu aucune nouvelle donnée susceptible de modifier sa position.</p> <p>Les données du potentiel d'abus et de dépendance du dronabinol sont actualisées dans le cadre d'une proposition de décision soumise par les Pays-Bas à la prochaine Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ONU qui se tiendra du 13 au 21 mars 2014. Cette proposition vise à transférer le dronabinol du Tableau II au Tableau III de la Convention de 1971 sur les psychotropes.</p> <p>Au niveau international, les conséquences d'un reclassement du dronabinol du Tableau II au Tableau III de la Convention de 1971 sur les psychotropes seraient les suivantes :</p> <p>possibilité de remplacer les autorisations d'importation et d'exportation nécessaires pour les substances inscrites sur le Tableau II par des déclarations d'exportation ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - prescription non obligatoire sur ordonnance des substances inscrites au tableau III ; - transmission non obligatoire des données de consommation annuelles à l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS). 	

1. Propriétés pharmacologiques

Le delta-9-THC a de nombreux effets pharmacologiques soit directement sur les récepteurs aux cannabinoïdes (CB1 et CB2), soit par interaction avec d'autres systèmes de neurotransmission (systèmes opioïde, dopaminergique, cholinergique et sérotoninergique).

Les principaux effets pharmacologiques sont les suivants : analgésie, sédation, inhibition de la motilité intestinale, anti-émétique.

2. Propriétés pharmacocinétiques

Après prise orale, le produit est presque totalement résorbé (90-95%). L'élimination est urinaire, fécale et surtout biliaire. La demi-vie du THC est biphasique et comprise entre 19 et 36 heures. L'effet débute entre 30 et 60 minutes après prise orale du dronabinol et dure 24 heures.

3. Effets indésirables et surdosage

Le dronabinol à 20 mg provoque une sédation importante chez tous les patients, limitant ainsi son utilisation thérapeutique à cette posologie. Les effets indésirables rapportés (effets neuropsychiques et troubles neurovégétatifs) sont dose-dépendants. Ils sont plus marqués pour des posologies comprises entre 10 et 20 mg/j et s'atténuent en cours de traitement traduisant une tolérance pharmacodynamique.

Le surdosage massif provoque des troubles de la coordination, une dysarthrie, une léthargie, une hypotension artérielle, un état de panique ou des convulsions chez des sujets prédisposés.

4. Potentiel d'abus et de dépendance

Le potentiel d'abus et de dépendance est mis en évidence chez l'Animal à partir d'études d'auto-administration, de discrimination, de préférence de place conditionnée (PPC), de sevrage induit ou spontané et de tolérance.

Chez l'Homme, un syndrome de sevrage est rapporté dans plusieurs publications. Il apparaît modéré, retardé et d'assez longue durée. Il se traduit par divers troubles physiques et psychiques dont certains rappellent ceux du sevrage aux opiacés.

Par ailleurs, deux méta-analyses évaluant l'intérêt des cannabinoïdes et notamment du dronabinol, l'une dans le traitement de la douleur et l'autre dans le traitement des nausées et vomissements post-chimiothérapie montrent que les effets indésirables avec le delta-9-THC sont fréquents et particulièrement les effets psychoactifs. Certains sont jugés agréables et recherchés par les patients comme l'euphorie, l'effet « *high* », l'exaltation et les hallucinations auditives ou visuelles et d'autres comme désagréables (contractions musculaires, sécheresse buccale, troubles mnésiques). L'apparition d'effets indésirables du dronabinol est liée à la dose.

Une étude récente utilisant le test d'ARCI (*Association Research Center Inventory*) a permis de confirmer que les effets subjectifs ressentis avec 10 à 20 mg de dronabinol, comparé au placebo, sont comparables à ceux du cannabis (Issa, 2013).

L'appétence (envie irrésistible de consommer le produit) pour le dronabinol a aussi été évaluée et retrouvée (Kirk, 1997).

5. Etudes épidémiologiques sur l'utilisation et le mésusage du produit

A l'exception de quelques rares cas aux Etats-Unis, il n'existe pas de donnée bibliographique ni de signalement faisant état d'une utilisation détournée ou abusive du dronabinol (comprimé ou spray).

6. Utilisation thérapeutique du dronabinol

Bilan des Autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn)

Le dronabinol est commercialisé comme médicament sous le nom de MARINOL® (capsules de 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg de dronabinol) dans plusieurs pays, notamment en Afrique du Sud, au Canada, aux Etats-Unis et en Israël.

En France, cette spécialité fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn).

Les 3 situations possibles pour cette demande d'ATUn sont :

- douleurs neuropathiques après échec de tous les traitements ;
- nausées et vomissements dans le cadre de chimiothérapie anticancéreuse ;
- anorexie chez le patient VIH.

Les posologies varient entre 2,5 mg et 20 mg par jour.

Sur la période 2006-2013, 508 ATU nominatives ont été octroyées et à 70% dans les douleurs neuropathiques. Sur cette période, 167 patients ont été traités par du dronabinol. Les demandes d'ATUn sont en nette augmentation ces 3 dernières années. Elles ont doublé entre 2012 et 2013 (respectivement

104 et 206).

Revue de la littérature concernant l'utilisation thérapeutique du dronabinol

Une synthèse bibliographique évaluant l'utilisation thérapeutique potentielle du dronabinol à partir des essais cliniques publiés a été exposée à la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes du 22 février 2007.

Les principales vertus thérapeutiques alléguées au dronabinol étaient le traitement symptomatique :

- des nausées et vomissements chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie,
- du syndrome cachectique,
- de certains troubles neurologiques,
- des douleurs chroniques cancéreuses ou non,
- du glaucome à angle ouvert.

Cette synthèse montrait que les essais cliniques étaient rares, effectués sur un nombre limité de patients et sur de courtes durées ne permettant pas de déterminer les effets à long terme du dronabinol.

Il s'avérait donc nécessaire d'effectuer de nouveaux essais cliniques, multicentriques, randomisés, en double aveugle, comparatifs *versus* placebo et traitements de référence actuels, en particulier les sétrons pour les vomissements, sur des périodes relativement longues, afin d'établir l'efficacité du delta 9-THC et d'évaluer la balance bénéfico-risque dans les pathologies précitées.

Depuis 2007, de nouveaux essais cliniques ont été publiés et montré :

- dans le traitement des douleurs non cancéreuses une efficacité modérée (*Rintala, 2010*), un intérêt en association avec des opiacés (*Narang, 2008*) (*Lynch, 2011*) ;
- un effet orexigène chez des patients cancéreux (*Brisbois, 2011*) ;
- une efficacité jugée supérieure à celle de l'ondansétron sur les nausées retardées post-chimiothérapie anti-cancéreuse avec toutefois, une méthodologie discutable (*Meiri, 2007*)
- une méta-analyse avec 2 interprétations contradictoires sur l'efficacité du THC dans le traitement des vomissements (*Lutge, 2013*) ;
- l'absence d'efficacité sur la progression de la sclérose en plaque (*Zajicek, 2013*) ;
- l'absence d'efficacité sur les crampes de la sclérose latérale amyotrophique (*Weber, 2010*).

Conclusion et proposition du rapporteur

Le dronabinol est un cannabinoïde de synthèse partageant les mêmes effets pharmacodynamiques que le cannabis sur le plan addictif et thérapeutique dans l'antalgie. Les données actualisées n'apportent pas d'éléments nouveaux ou contradictoires dans ce domaine par rapport à l'expertise de 2007. En revanche, l'examen des demandes d'ATUn du dronabinol auprès de l'Afssaps/l'Ansm a permis de constater une augmentation significative du nombre de ces demandes à partir de 2010. Quant aux nouvelles demandes d'ATU nominative (initiations), un « pic » est constaté en 2013 avec une majorité des demandes faites dans le cadre du traitement des douleurs neuropathiques.

Au vu de ces éléments, le rapporteur souhaite qu'un suivi des ATUn soit mis en place par l'ANSM afin de connaître notamment le devenir médical des patients, les motifs d'arrêt de traitement ou de non renouvellements des ATUn de dronabinol et sensibiliser les professionnels de santé et patients à déclarer les effets indésirables du dronabinol.

En ce qui concerne l'intérêt d'un changement de tableau, le dronabinol est une molécule synthétique du principe actif principal du cannabis. Certains auteurs d'études englobent sous la dénomination « cannabinoïdes » le dronabinol (delta-9-THC synthétique) et le cannabis sans distinction. Le reclassement du dronabinol pourrait générer une confusion en les assimilant ce qui aura pour conséquence une demande ultérieure d'un changement de tableau du cannabis. Il faut rappeler que le cannabis est la première drogue utilisée après l'alcool.

La proposition de reclassement du dronabinol du tableau II au tableau III de la Convention internationale de 1971 des psychotropes est rejetée par le rapporteur (CEIP de Paris).

Avis du Comité technique

Le comité technique souhaite que le rapporteur complète son rapport avec la comparaison de la pharmacocinétique du dronabinol et du cannabis fumé.

Par ailleurs, le comité technique note l'absence d'éléments nouveaux susceptibles de remettre en question le potentiel d'abus avéré du dronabinol.

Il note également l'augmentation importante du nombre d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) octroyées qui suscite des interrogations sur l'origine des demandes, les

posologies et le suivi des patients. Le comité technique valide la proposition de mise en place du suivi médical des dossiers de demande des ATUn et la renforce par une campagne de sensibilisation des professionnels de santé et des patients à déclarer les effets indésirables liés au dronabinol.

En l'absence d'éléments nouveaux et significatifs sur le potentiel d'abus et l'intérêt thérapeutique du dronabinol, le comité technique n'est pas favorable à la proposition de reclassement du dronabinol du Tableau II au Tableau III de la Convention de 1971 sur les psychotropes.

Présentation des résultats de l'Outil ASOS 2013	
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 Bordeaux

Le CEIP de Bordeaux, responsable de la coordination de l'étude ASOS et de l'analyse des données, présente l'évolution des résultats pour l'année 2013 (13^{ème} étude).

1-Introduction

L'enquête ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) a pour objectif :

- 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 des traitements par antalgiques stupéfiants,
- de recueillir l'opinion des pharmaciens sur les prescriptions d'antalgiques stupéfiants.

2-Méthode

Mille cinq cents (1500) pharmacies (Départements d'Outre-Mer inclus) ont été tirées au sort (échantillon renouvelé en 2012).

Pendant une semaine, les pharmaciens participants devaient remplir un questionnaire pour toute présentation d'ordonnance comportant un antalgique stupéfiant (+ buprénorphine à dosage normal), ainsi qu'un deuxième questionnaire destiné aux pharmaciens (validation de participation si non délivrance d'antalgique stupéfiant, commentaires).

3-Résultats

Pour l'enquête 2013, le taux de participation était de 14,2 % (211 pharmacies participantes) contre 15,4 % en 2012 (231). Il variait selon les régions entre 8 % et 43,2 %.

Vingt-neuf pharmacies (13,7 %) n'ont pas eu d'ordonnance avec antalgiques stupéfiants durant la période d'étude (15,2 % en 2012).

Le nombre de patients inclus dans l'enquête était de 534 (617 en 2012).

Le nombre moyen de malades par pharmacie par semaine était 2,53 (2,67 en 2012).

L'âge moyen des patients était 67,8 ans (66,7 ans en 2012) avec des extrêmes allant de 4 à 106 ans ; 40,4 % des patients avaient plus de 75 ans (40 % en 2012).

Les femmes représentaient 60,4 % (57,5 % en 2012).

Un meilleur respect des règles de prescription (ordonnances sécurisées, carré sécurité rempli, dosage et posologie en toutes lettres, espace étroit entre la dernière ligne et la signature) était observé par rapport à 2012.

Les prescripteurs étaient majoritairement des médecins libéraux (88,3 % en 2013, 82,3 % en 2012), puis des hospitaliers (11,5 % en 2013, 17,6 % en 2012) ; un médecin exerçait dans un CSAPA (0,2 %, aucun en 2012).

Les antalgiques stupéfiants étaient majoritairement prescrits par des médecins généralistes (88,2 % en 2013 et 82,8 % en 2012). Parmi les autres médecins spécialistes (11,8 %), les spécialités les plus représentées étaient la cancérologie : 37,10 % (34,7 % en 2012), le traitement de la douleur : 9,70 % (10,2 % en 2012), la gastro-entérologie : 9,70 % (6,1 % en 2012), la rhumatologie : 6,45 % (11,2 % en 2012) et la radiologie : 6,45 % (non représentée en 2012).

Les trois spécialités les plus prescrites étaient, comme en 2012, Durogésic® (fentanyl), Skénan® et Actiskénan® (sulfate de morphine). L'Oxycontin® (oxycodone) était en augmentation par rapport à 2012.

Les antalgiques stupéfiants étaient prescrits à 65,2 % pour des douleurs chroniques, à 18,3 % pour des douleurs aiguës, à 2,5 % pour les deux types de douleur et à 7,7 % pour des soins locaux. Dans 78,2 % des cas, la douleur était calmée.

Le sulfate de morphine a été prescrit en tant que médicament de substitution aux opiacés dans 5 cas.

Le fentanyl d'action longue a été prescrit à 218 malades (274 en 2012) majoritairement dans des indications rhumatologique (38 %) et cancérologiques (35 %).

Le fentanyl à action rapide a été prescrit à 26 malades. Un traitement opiacé de longue durée d'action (traitement de fond) était associé dans 24 cas.

Dans 13 cas sur 19 renseignés, le fentanyl d'action rapide a été prescrit dans le cadre d'une indication cancérologique (toujours en association à un traitement opiacé de fond). Dans 6 cas, il s'agissait d'une prescription hors AMM dans une autre indication que la douleur paroxystique chez le patient cancéreux.

4-Conclusion

Le fentanyl et la morphine sont toujours en tête parmi les antalgiques stupéfiants avec une progression du sulfate de morphine ; l'oxycodone est en 3^{ème} position de façon stable.

Les résultats de cette 13^{ème} enquête montrent un meilleur respect des règles de prescription des antalgiques stupéfiants par les médecins et une diminution des indications hors AMM pour le fentanyl d'action rapide recensées dans l'enquête ASOS. Cette tendance doit être confortée par le suivi national des fentanyl à action rapide.

	Suivi national d'addictovigilance et de toxicovigilance de la méthadone AP-HP, sirop et gélule
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 et CAPTV de Marseille
Critères de passage	Analyse des données de sécurité <i>Retour du réseau des CEIP</i>
Références documentaires	Rapports d'expertise et présentations du CEIP de Marseille et du CAPTV de Marseille

La méthadone sirop possède une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) depuis 1995 dans le « Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

Le 20 septembre 2007, la Méthadone gélule a obtenu une AMM « en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives ».

La commercialisation de la forme gélule, le 14 avril 2008 a été accompagnée d'un Plan de Gestion des Risques et de mesures de minimisation des risques. Un suivi national de pharmacovigilance, d'addictovigilance et de toxicovigilance des 2 formes de méthadone a également été mis en place.

Le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) et le centre antipoison (CAP) de Marseille présentent le bilan national à 5 ans et demi de suivi (avril 2008 – octobre 2013).

1 – Suivi national d'addictovigilance

a. Données d'exposition

Depuis 2008, le nombre de patients sous méthadone a augmenté progressivement. La part de la forme gélule a augmenté progressivement de 2008 à 2013 (13 % vs 48 %) avec d'importantes variations géographiques. En effet, il y a plus de patients sous méthadone dans certains départements du Nord-Est de la France (départements du Nord, Pas de Calais, Meurthe-et-Moselle, Bas-Rhin, Moselle) et la part de patients sous méthadone gélule est également plus importante dans certains départements comme Paris et les Bouches-du-Rhône.

b. Données des CEIP

• Notifications spontanées

Le bilan à 5 ans et demi retrouve 288 cas de suspicion ou cas avérés d'abus et d'usage détourné concernant la méthadone (49 cas pour la gélule, 114 cas pour le sirop, 119 cas pour une forme non précisée, 1 cas pour un « comprimé » et 1 cas associant le sirop et la gélule) collectés par le réseau des CEIP du 15 avril 2008 au 15 octobre 2013.

Les motifs de notification sont une obtention illégale (149 cas), un détournement de la voie d'administration (19 cas d'injection et 10 cas de sniff), une consommation occasionnelle ou par un sujet naïf (72 cas), une consommation alternée ou associée avec un autre opiacé (78 cas), un surdosage ayant nécessité une prise en charge hospitalière (109 cas).

• Données DRAMES 2012

Pour rappel, le nombre de décès directement liés à la méthadone collectés par le biais de l'enquête DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) étaient :

- en 2008, 64 (29 %) décès sur un total de 217, dont 11 chez des sujets naïfs.
- en 2009, 68 (26 %) décès sur 260, dont 8 chez des sujets naïfs
- en 2010, 88 (32 %) décès sur 247, dont 7 chez des sujets naïfs
- en 2011, 121 (43 %) décès sur 280, dont 8 chez des sujets naïfs

L'augmentation des décès liés à la méthadone, déjà fortement marquée entre 2010 et 2011, se confirme en 2012 avec 140 décès (45 %) sur 310. Le nombre de sujets supposés naïfs à la méthadone est aussi en augmentation puisqu'il est de 19 en 2012.

• **OPPIDUM**

Les données OPPIDUM (Observation des produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) montrent une évolution croissante de la part de la forme gélule parmi les usagers de méthadone (11 % en 2008, 20% en 2009, 25 % en 2010, 30 % en 2011 et 35 % en 2012). En 2012, 4 sujets signalent la consommation conjointe des 2 formes de méthadone.

Le pourcentage de la méthadone hors protocole de soins reste stable au fil des années du suivi : 3,3 % en 2008 (n=84 dont 3 gélule) à 3,0 % en 2012 (n=73 dont 9 gélule).

Les sujets consommant la méthadone en dehors d'un protocole de soins sont plus précaires que ceux la consommant dans le cadre d'un protocole (71 % ont un logement stable vs 85 % ; 15 % sont en grande précarité vs 8 %) et ont des consommations associées de cocaïne (29 % vs 10 %) ou d'héroïne (59 % vs 12 %) plus importantes ; 45% des sujets qui consomment la méthadone hors protocole la consomment quotidiennement.

Les sujets traités dans un cadre de protocole de soins consommant la forme gélule sont plus âgés que ceux sous sirop (36,8 ans vs 34,9 ans), ont une meilleure situation socio-économique (46 % ont une activité professionnelle vs 40 % ; et 90 % un logement stable vs 81 %), consomment des doses de méthadone moins élevées (57,2 mg/j vs 59,6 mg/j) et leurs consommations associées de cocaïne (7 % vs 12 %) ou héroïne (6 % vs 16 %) sont plus faibles.

Au vu de ces données évolutives des consommateurs de méthadone gélule dans le cadre d'un protocole de soins, le profil des patients reste stable, exceptée la proportion d'obtention illégale en 2012 (3 %) qui est en augmentation par rapport aux années précédentes (1 % en 2010 et 2011), alors que celle parmi l'ensemble des consommateurs de méthadone est stable (7 % en 2010, 7 % en 2012).

• **OPEMA**

La part de méthadone gélule a évolué de 21 % en 2008, 26 % en 2009, 36 % en 2010 à 44 % en 2012.

D'après les données OPEMA, les sujets consommant la forme gélule par rapport à ceux consommant la forme sirop ont plus souvent un logement durable (93 % vs 86 %), présentent moins de comorbidités psychiatriques (49 % vs 44 %), consomment des doses de méthadone plus élevées (60,1 mg/j vs 56,5 mg/j) et consomment moins d'héroïne (4 % vs 12 %).

• **Soumission chimique**

1 cas de soumission chimique avec la méthadone a été signalé.

c. Données du laboratoire

Entre avril 2008 et octobre 2013, 69 cas de suspicion ou cas avérés d'abus et d'usage détourné concernant la méthadone ont été collectés par le laboratoire (42 cas pour la forme gélule, 19 cas pour la forme sirop et 8 cas pour une forme non précisée).

Il s'agit d'un sniff de la forme gélule dans 24 cas ; une obtention illégale dans 20 cas (12 cas pour la forme gélule, 6 pour la forme sirop et 2 pour une forme non précisée) ; un cas de revente en partie du traitement ; un décès dans 14 cas (5 cas pour la forme gélule, 5 cas pour la forme sirop et 4 cas pour une forme non précisée) ; la nécessité d'une prise en charge hospitalière (urgence, réanimation...) dans 13 cas (3 cas avec la gélule, 8 avec le sirop et 2 avec une forme non précisée) avec au moins dans 7 cas administration de naloxone ; un sujet naïf à la méthadone ou qui la consomme de façon occasionnelle dans 10 cas (4 cas avec la gélule et 6 cas avec le sirop) ; et une injection de méthadone dans 8 cas (2 cas avec la gélule et 6 cas avec le sirop).

Par ailleurs, le laboratoire a fourni 9 cas d'utilisation de la méthadone hors AMM dans la douleur.

Pour rappel, dans les Recommandation de Bonne Pratique « Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte » (Afssaps 2011), il est fait mention que « La méthadone ne doit être prescrite qu'en dernier recours après rotation des opioïdes et traitement adjuvants bien conduits ».

d. Données issues de la littérature

En 2013, a été publiée une étude environnementale¹ sur la détection de 17 substances psychoactives et leur concentration dans les eaux usées de 25 sites en France. La présence prédominante de méthadone dans les eaux usées en semaine et non le week-end dans le Nord a été observée.

Conclusion du rapporteur

Les principaux faits marquants de ce bilan d'addictovigilance sont la poursuite de l'augmentation du nombre de décès liés à la méthadone et l'augmentation du nombre de patients sous gélules de méthadone. Ce dernier point mérite d'être davantage investigué afin de s'assurer que ces patients bénéficient bien de ce traitement selon le cadre établie dans l'AMM.

L'augmentation de la part de l'obtention illégale dans OPPIDUM en 2012, la grande variabilité inter-régionale de la forme gélule, la notion de prescription hors AMM dans la douleur (non estimée et non précisément caractérisée) sont autant d'éléments en faveur du maintien des Conditions de Prescription et de Délivrance de la méthadone qui se justifie par son profil pharmacologique (agoniste complet des récepteurs opiacés mu). D'ailleurs, les données internationales disponibles montrent que ce produit ressort en premier dans les causes de décès, soulignant sa potentielle dangerosité en cas d'accessibilité trop large et non contrôlée (Kuehn, 2012 ; Strang, 2010).

L'ensemble de ce bilan incite à poursuivre le suivi national d'addictovigilance de la méthadone.

2 - Suivi national de toxicovigilance : suivi des intoxications pédiatriques

a. Contexte

Depuis la mise sur le marché de la méthadone gélule le 15 avril 2008, un suivi prospectif des cas d'intoxication pédiatriques avec la méthadone forme sirop et gélule a été mis en place. Son objectif était, en comparant les conséquences des expositions aux 2 formes galéniques, de s'assurer de la sécurité d'utilisation de la forme gélule nouvellement commercialisée.

b. Méthodologie

Les cas d'exposition pédiatrique à l'une et à l'autre forme galénique de méthadone ont été colligés entre le 15 avril 2008 et le 15 octobre 2013 auprès des CAPTV, des CTV, des CRPV, des CEIP et du laboratoire commercialisant la spécialité.

La gravité a été cotée en 5 niveaux, selon le *Poisoning severity score* :

1 = pas d'intoxication ;

2 = intoxication minime (signes généraux sans gravité tels myosis, somnolence, nausées....) ;

3 = intoxication modérée (présence de signes généraux modérés tels coma, convulsions, troubles cardiaques modérés...)

4 = intoxication grave (présence de signes généraux pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels un arrêt respiratoire ou une torsade de pointe) ;

5 = intoxication mortelle.

c. Résultats

Entre avril 2008 et octobre 2013, un total de 79 cas d'exposition pédiatrique a été colligé, 27 avec la forme gélule et 52 avec la forme sirop.

L'âge médian des enfants était de 2 ans avec la forme sirop (7 jours – 15 ans) et la forme gélule (1-17 ans). La dose médiane supposée ingérée était de 15 mg (1-60 mg) pour le sirop et 30 mg (1-180 mg) pour la gélule.

La gravité des intoxications pédiatriques était mortelle dans 5 cas (1 cas gélule, 4 cas sirop), grave (1 cas gélule, 2 cas sirop), modérée (5 cas gélule, 12 cas sirop) et nulle ou « bénigne » (20 cas gélule, 34 cas sirop). Pour rappel, le profil de gravité d'une intoxication pédiatrique ne doit pas être sous-estimé. Dans la majorité des cas, la grande réactivité des parents a conduit à une prise en charge médicale très rapide de l'enfant ayant permis une évolution favorable.

Le lieu de prise en charge de l'enfant était en réanimation (3 cas gélule, 8 cas sirop), en pédiatrie (8 cas gélule, 13 cas sirop), aux urgences (15 cas gélule, 25 cas sirop) et au domicile (1 cas gélule, 6 cas sirop).

¹ Nefau T, et al. Presence of illicit drugs and metabolites in influents and effluents of 25 sewage water treatment plants and map of drug consumption in France. *Sci Total Environ.* 2013 Sep 1;461-462:712-22. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.05.038. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23770552.

Copyright et clause de confidentialité

Séance du 13 février 2014 de 10h à 17h en salle A014

Les circonstances des intoxications pédiatriques étaient majoritairement l'accessibilité du produit (25 gélules hors blister, 29 flacons déjà ouverts, 12 flacons ouverts par l'enfant), puis 1 cas de maltraitance (gélule), 1 cas de découverte du stock du père dealer (sirop), 2 flacons ouverts trouvés dans un lieu public, 4 cas d'erreur thérapeutique (1 gélule, 3 sirop) et 5 cas dans un contexte de jeu (sirop).

d. Conclusion du suivi de toxicovigilance

La méthadone provenant de Belgique a représenté, jusqu'en 2011, 20 % des intoxications pédiatriques graves en France (4 cas avec la gélule et 1 cas avec le sirop) dont 2 intoxications mortelles et une intoxication avec séquelles neurologiques graves. Toutefois, aucun cas avec une méthadone provenant de Belgique n'a été rapporté depuis 2011.

Le profil de gravité de la méthadone ne semble pas différent en fonction de la forme galénique.

La réactivité des parents est le pilier d'une prise en charge médicale rapide permettant une bonne évolution de l'intoxication pédiatrique.

Avis du Comité technique des CEIP

Le Comité technique souhaite que les cas de prescription de la méthadone hors AMM dans la douleur soient plus renseignés. En effet, même si ce signal est faible, il doit être surveillé.

Le Comité technique a relevé les disparités régionales sur le nombre de patients sous méthadone et sur la part respective de la méthadone sirop et gélule qui soulignent un manque d'harmonisation des pratiques.

L'augmentation d'obtention illégale de la méthadone est inquiétante. Cela signifie que certains patients ne prennent pas la totalité de leur traitement et le revendent. Par ce biais, certains usagers, comme ceux ne voulant pas être pris en charge par un CSAPA, s'auto-substituent.

Le Comité technique reste inquiet sur l'augmentation du nombre de décès directement liés à la méthadone. A ce titre, il souhaite que la surveillance du risque d'intoxication mortelle et non mortelle chez l'adulte par le CAPTV soit réactivée.

Par ailleurs, le comité technique souhaite disposer des résultats de l'étude Méthaville ainsi que des conditions de prescription et de délivrance dans les autres pays où la méthadone est commercialisée.

Enfin, le Comité technique propose de lancer une réflexion sur l'allongement de la durée maximale de prescription de la méthadone gélule à 28 jours pour des patients stabilisés, à la Commission des Stupéfiants et des Psychotropes. La durée de prescription de la méthadone gélule pourrait être allongée à 28 jours et celle de la délivrance à 14 jours. Ainsi, les patients stabilisés sous gélule auront un suivi moins contraignant et cela permettra de libérer du temps de consultation en CSAPA et médecine de ville.

Le Comité technique souhaite également que soit mieux définis les critères de stabilisation d'un patient sous méthadone.

Présentation des résultats de l'enquête DRAMES 2012	
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 Grenoble

L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments ET de Substances) a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées (qu'il s'agisse de médicaments ou de drogues) et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès d'une année sur l'autre. Cette enquête est ainsi un élément très important permettant d'évaluer la dangerosité des substances.

L'enquête DRAMES s'appuie sur un recueil annuel prospectif des cas de décès mis en place en 2002 par l'AFSSAPS.

En 2012, 41 experts toxicologues analystes volontaires (*versus* 36 en 2011 et 31 en 2010), répartis sur l'ensemble du territoire français, ont réalisé des analyses toxicologiques dans le cadre d'une recherche des causes de la mort à la demande des autorités judiciaires puis ont transmis ces cas au CEIP-A de Grenoble et au Pôle Stupéfiants et Psychotropes de l'Ansm.

Le CEIP-A de Grenoble, responsable de la coordination de l'étude et de l'analyse de ces données depuis 2010, présente les résultats pour l'édition 2012.

- Critères d'inclusion :

Sont inclus les décès répondant à la définition A de l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies) des décès liés à la drogue (psychose due à la drogue ; dépendance ; toxicomanie sans dépendance ; empoisonnement accidentel causé par la prise d'opiacés, de cocaïne, de stimulants, de cannabis, d'hallucinogènes, de buprénorphine ou de méthadone ou toute autre substance psychoactive abusée évaluée responsable du décès).

- Critères d'exclusion :

Sont exclus les décès dus à un suicide, à un tiers, à une intoxication accidentelle chez l'enfant (non dépendant), à une intoxication médicamenteuse sans antécédent documenté d'abus aux médicaments impliqués, les dossiers pour lesquels on trouve une autre cause non liée à une substance psychoactive, les dossiers insuffisamment documentés, les dossiers sans dosage sanguin, les décès dus aux Accidents de la Voie Publique (AVP).

- Recueil des données :

Il est effectué sur une fiche anonyme remplie par le toxicologue expert. Les éléments obtenus sont les caractéristiques socio-démographiques, les antécédents du sujet, les circonstances de découverte du corps et constatations sur le lieu du décès, le stade de l'abus au moment du décès, les résultats de l'autopsie et des analyses anatomopathologiques, l'identification des substances retrouvées dans les prélèvements biologiques et quantification dans le sang, la cause probable du décès.

Ces données permettent de classer chaque cas en décès direct, indirect ou de cause indéterminée.

- Imputabilité (lien substance/décès) :

Pour chaque cas examiné, chaque substance présente dans le sang (concentration sanguine mesurée) fait l'objet d'une analyse d'imputabilité par rapport à la survenue du décès permettant d'attribuer un score d'imputabilité de fort (niveau 1) à faible (niveau 4).

Concentration sanguine	Niveaux
Concentration la plus élevée ou mortelle	1
Concentration toxique	1 ou 2 selon les autres substances présentes
Concentration thérapeutique	1 ou 2 ou 3 ou 4 selon les autres substances présentes
concentration infra thérapeutique	0 = aucun score attribué

Une hiérarchisation de l'implication est effectuée avec un score décliné en sous niveaux (déclinaison du niveau 1) :

	Sous niveaux
1 seule substance	1.0
1 substance (métabolites actifs compris) prédominante	1.1
2 substances présentes co-dominantes	1.2
3 substances ou plus présentes co-dominantes	1.3

Résultats de l'enquête DRAMES 2012

En 2012, 446 dossiers ont été envoyés (388 en 2011) par un nombre toujours plus important d'experts (41 vs 36 en 2011). Ces experts exercent dans différents laboratoires d'analyses toxicologiques répartis sur le territoire français.

Parmi ces 446 dossiers, 346 dossiers ont été inclus (316 en 2011) et 100 dossiers évalués ont été exclus (72 en 2011).

- 1. La grande majorité des 346 cas inclus est directement liée au produit avec 310 cas (280 en 2011), les 36 autres cas (36 en 2011) l'étant indirectement.**

Circonstances du décès

Le corps a été retrouvé au domicile du sujet ou chez un tiers dans 56 % des cas (60 % en 2011), dans un domicile temporaire ou un squat dans 3 % des cas (3 % en 2011), par la police sur la voie publique dans 9 % des cas (7 % en 2011) ; les décès à l'hôpital représentent 5 % des cas (5 % en 2011), en prison 3 % des cas (4 % en 2011), en milieu festif dans 2 % des cas (1 % en 2011). La mention « autre lieu » sans précision est cochée pour 11 % des cas (6% en 2011). Le lieu de décès est inconnu pour les 11 % restants (14 % en 2011).

Caractéristiques des sujets

Le sexe des personnes décédées est renseigné dans la quasi-totalité des cas (2 inconnus). Comme en 2011, les décès concernent majoritairement des hommes avec une proportion à 81 %.

L'âge est renseigné dans 93 % des cas (87 % en 2011) avec une moyenne de 35,1 ans (34,3 ans en 2011) et une médiane à 35 ans avec comme valeurs extrêmes : 13-63 ans (13-78 ans en 2011).

Les antécédents médicaux des sujets sont renseignés dans 65 % des cas (63 % des cas en 2011). Parmi les sujets dont les antécédents médicaux sont renseignés, des antécédents d'abus ou de pharmacodépendance sont rapportés dans 89 % des cas (79 % en 2011), un éthylysme dans 36 % (34 % en 2011), un tabagisme dans 11 % (7 % en 2011), des pathologies associées dans 30 % des cas (36 % en 2011).

Le stade de l'abus est renseigné pour 157 décès, soit 45 % (53 % en 2011). Dans 48 %, il persiste un abus (intermittent ou permanent) *versus* 44 % en 2011, 34 % des sujets étaient en cours de traitement de substitution (41 % en 2011), 7 sujets étaient en cours de sevrage (comme en 2011) et 22 (17 en 2011) sujets étaient « naïfs » (première prise ou absence de prise récente de substances selon les données cliniques).

- 2. L'analyse des 310 cas inclus de décès directement liés au produit indique que dans 260 cas (84 %) le décès a eu lieu dans un contexte de toxicomanie active (« consommation régulière ou intermittente »).**

Les produits

La grande majorité des décès directement liés au produit (278 cas, soit 90 %) est uniquement imputable à une cause toxique (« overdose ») sans pathologie décelée à l'autopsie quand elle est faite.

Les Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO)

Parmi les 310 décès directement liés aux produits, 187 soit 60 % (57 % en 2011) impliquent les MSO.

- La méthadone est impliquée dans 140 cas soit 45 % des décès « directs » (120 cas soit 43 % en 2011). Elle est retrouvée seule dans 15 décès, prédominante dans 97 décès et co-dominante dans 28 décès.
- La buprénorphine est impliquée dans 47 cas soit 15 % des décès « directs » (40 cas soit 14 % en 2011). Elle est retrouvée seule dans 3 décès, prédominante dans 27 décès et co-dominante dans 17 décès.

Parmi ces décès « MSO », 22 sujets sont annoncés comme « naïfs » (19 à la méthadone et 3 à la buprénorphine).

Les stupéfiants illicites

Ils sont impliqués dans 105 cas, soit 34 % des décès (89 cas soit 32 % en 2011).

- L'héroïne est impliquée dans 39 cas soit 13 % des décès « directs » (43 cas soit 15 % en 2011). Elle est retrouvée seule dans 4 décès, prédominante dans 24 décès et co-dominante dans 11 décès (hors association héroïne-cocaïne).
- La cocaïne est impliquée dans 28 cas soit 9 % des décès « directs » (19 cas soit 7 % en 2011). Elle est retrouvée seule dans 9 décès, prédominante dans 9 décès et co-dominante dans 10 décès (hors association héroïne-cocaïne).
- L'association héroïne-cocaïne est impliquée dans 8 cas soit 2,5 % des décès « directs » (11 cas soit 4 % en 2011).
- Le cannabis est impliqué dans 15 décès (5 %). Il est retrouvé seul dans 6 décès, prédominant dans 4 décès et co-dominant dans 5 décès. Parmi ces décès, 8 sont liés à une pathologie cardiovasculaire ischémique, 4 à une myocardiopathie dilatée et 3 sans atteinte cardiaque objectivée (dont 2 cas où le cannabis est seul avec 1 décès au cours d'un exercice sportif et 1 cas avec l'association cannabis et citalopram).
- Une substance amphétaminique (amphétamine, MDMA, méthamphétamine) est impliquée dans 15 décès. Elle est retrouvée seule dans 2 décès (amphétamine), prédominante dans 6 décès (MDMA) et co-dominante dans 7 décès (amphétamine dans 3 cas, MDMA dans 3 cas et association MDMA/métamphétamine dans 1 cas).
- le GHB a été considéré comme seule cause de décès chez 1 ancien consommateur d'ecstasy après prise de GBL.

Les *produits de coupe* décrits depuis 2010 (hydroxyzine, lévamisole, phénacétine, quinine, caféine) sont retrouvés en 2012, à l'exception du dextrométhorphan.

Actuellement le lévamisole (antihelminthique et immunomodulateur) est un produit de coupe de la cocaïne, très fréquemment utilisé aux Etats-Unis. En raison de sa toxicité hématologique et vasculaire, il a été décidé d'étudier les dossiers dans lesquels il a été identifié mais les données (anamnestiques, biologiques, analytiques et autopsiques) de cette enquête ne sont pas dirigées et suffisamment précises pour répondre à la question du rôle qu'a pu jouer le lévamisole dans la survenue de ces pathologies.

Les opioïdes licites (hors MSO)

Ils sont impliqués dans 36 cas soit 12 % des décès « directs » (39 cas soit 14 % en 2011).

- la morphine est impliquée dans 19 décès (prédominante dans 10 décès et co-dominante dans 9 décès). Son origine est connue dans 6 cas (sulfate de morphine 6 fois dont Skénan® 4 fois et Actiskénan® 1 fois).
- la codéine est impliquée dans 6 décès (prédominante dans 3 décès et co-dominante dans 3 décès).
- la pholcodine est impliquée dans 5 décès (prédominante dans 3 décès et co-dominante dans 2 décès).
- le fentanyl est impliqué dans 3 décès (prédominant dans 1 décès et co-dominant dans 2 décès).
- l'oxycodone est impliquée dans 2 décès (prédominante)
- le tramadol est impliqué dans 1 décès (prédominant)

Les autres substances impliquées de façon prédominante sont l'hydroxyzine (1), les poppers (1), l'alprazolam (1), la lidocaïne (1), la méthylone (1) et le propofol (1).

Les autres substances impliquées de façon co-dominante sont le PVP avec cannabis (1), les poppers avec cannabis (1) et l'atropine avec scopolamine (1).

Les mélanges de substances co-dominantes

77 décès sont imputés à ces mélanges car il a été impossible de déterminer une substance prédominante.

Conclusion du rapporteur

Le nombre total de décès collectés (446 vs 388 en 2011) et de décès inclus (346 vs 316) est en augmentation par rapport à l'année précédente, dans un contexte de participation d'experts toujours plus importante (41 vs 36).

Cependant, il persiste une absence de couverture de l'Alsace et de la Lorraine, parmi les régions les plus denses en patients traités par MSO.

La baisse des décès liés à l'héroïne, déjà fortement marquée entre 2010 et 2011 se poursuit en 2012 avec 13 % de décès (vs 15 % en 2011). La cocaïne est en légère augmentation avec 9 % de décès (vs 7 % en 2011). Les décès liés au cannabis et aux amphétamines sont en forte progression avec 15 décès chacun (5 %) (vs respectivement 2 % et 3 % en 2011). L'augmentation des décès par cannabis est à prendre avec prudence car elle peut provenir d'un signalement plus important du fait d'une sensibilisation des experts à la toxicité cardio-vasculaire du cannabis.

L'augmentation des décès liés à la méthadone, déjà fortement marquée entre 2010 et 2011, se poursuit en 2012 avec 45 % des décès (vs 43 % en 2011 et 35 % en 2010). Le nombre de sujets supposés naïfs à la méthadone est aussi en forte augmentation puisqu'il est de 19 en 2012 (vs 8 en 2011).

Pour la buprénorphine, les chiffres sont stables avec 15 % de décès (vs 14 % en 2011 et 17 % en 2010). Pour la première fois en 2012, des décès sont survenus chez des sujets supposés naïfs (n=3).

Si l'on rapporte le nombre de décès par MSO au nombre de patients traités, on observe que l'incidence des décès par méthadone est toujours bien supérieure à celle de la buprénorphine, puisqu'elles sont respectivement, en 2012, de 3 et 0,42 décès pour 1 000 patients traités et que le taux d'incidence est en augmentation par rapport à 2011 (respectivement 2,7 et 0,36). Autrement dit, on observe 7 fois plus de décès avec la méthadone qu'avec la buprénorphine. Ces données doivent cependant être prises avec prudence car le nombre de patients traités a été calculé en fonction d'un traitement moyen et ne tient pas compte des divers trafics (export illicite), ni des traitements intermittents.

Les décès liés à la morphine ou à la codéine sont à peu près stables sur les trois dernières années. En revanche, en 2012, il n'y a eu qu'un décès notifié lié au tramadol, alors qu'il y en avait huit en 2011. Les décès liés à la pholcodine et au fentanyl sont en constante progression (même si leur nombre est faible) depuis 3 ans. Les décès liés à l'oxycodone restent très peu nombreux à la différence de ce qui est décrit aux Etats-Unis actuellement.

On voit apparaître les cathinones (méthylone et PVP) impliquées dans 2 décès ainsi que l'alprazolam, la lidocaïne et le propofol, chacun impliqué dans 1 décès.

Le nombre de décès liés à un mélange de substances co-dominantes est en légère augmentation en 2012 (25 % vs 22 % en 2011). Les mélanges les plus souvent impliqués sont les MSO associés à des psychoactifs puisqu'ils représentent 34 % des cocktails mortels.

L'ensemble de ces résultats doit être considéré en prenant en compte un certain nombre de facteurs qui entrent en jeu et varient d'année en année comme le nombre d'experts participants, la maîtrise des critères d'inclusion et d'exclusion (amélioration des critères de sélection par les analystes), les zones géographiques couvertes, les disparités départementales de recours à une analyse médico-légale en cas de décès.

Cependant, pour 2012, les facteurs marquants sont la poursuite de l'augmentation du nombre de décès liés à la méthadone et la diminution de ceux liés à l'héroïne.

Avis du Comité technique

Le Comité technique souligne l'importance de remplir correctement la fiche DRAMES et de sensibiliser davantage les toxicologues analystes et les médecins légistes. En effet, un nombre important de dossiers est exclu faute d'informations suffisantes.

Il est aussi discuté de l'évolution possible de la fiche DRAMES dans le but d'avoir des informations sur la « date » du décès. En effet, connaître le moment du décès (jour de la semaine ou jour du week-end) pourrait apporter des précisions sur le contexte. L'Ansm sollicitera des instances comme la CNIL ou le Conseil supérieur de médecine légale afin de modifier la fiche en

ce sens tout en respectant les règles de confidentialité particulièrement strictes dans un contexte médico-légal.

Il est rappelé que les traitements de substitution aux opiacées sont impliqués dans plus de la moitié des décès inclus dans DRAMES. Il serait intéressant de développer ces actions dans les régions les plus denses en patients traités par MSO, mais non couverts par DRAMES (l'Alsace, la Lorraine et la Champagne-Ardenne avec la Haute-Marne, entre autres) pour étendre le recueil des cas dans ces régions.