

Compte rendu de séance

CT022014043
08 octobre 2014
Direction NEURHO
Pôle Stupéfiants et Psychotropes
Marie-Anne COURNE

Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CT022014043

Séance du 25 septembre 2014 de 10h à 18h

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 BARJHOUX	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Régis BORDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Juliana TOURNEBIZE	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle SEC	suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maude MARILLIER	Invitée CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne ROUSSIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Florent PERIN-DUREAU	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>

Equipe Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie

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

DIRECTION DE LA SURVEILLANCE

Patrick MAISON	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	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 25 septembre 2014.

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 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 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 5 juin 2014 (CT022014033)	Adoption finale
2.	Dossiers Produits – Substances (National)	
2.1	Présentation du suivi national d'addictovigilance du tramadol	Pour avis
2.2	Présentation de l'enquête d'addictovigilance du midazolam (BUCCOLAM)	Pour avis
2.3	Point sur le potentiel d'abus et de dépendance de la méthiopropamine (MPA)	Pour avis
3.	Dossiers Thématiques	
3.1	Présentation des résultats de l'enquête Soumission chimique 2013	Pour information

Déroulement de la séance

	Introduction
1.	Compte-rendu du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 5 juin 2014 (CT022014033)
Direction en charge du dossier	Direction Neurho Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes
Adoption finale	
Le compte-rendu du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 5 juin 2014 (CT022014033) a été adopté sans modification.	

2.	Dossiers Produits – Substances (National)
2.1.	Présentation du suivi national d'addictovigilance du tramadol
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 Toulouse

1. Introduction

Le chlorhydrate de tramadol est commercialisé en France sous forme orale et injectable depuis 1997. On trouve des formes gélule et comprimé, à libération immédiate ou prolongée, ainsi qu'une forme orodispersible et une forme buvable. C'est un analgésique d'action centrale de palier II de la classification de l'OMS, indiqué dans le traitement des douleurs modérées à sévères.

Le tramadol est classé sur la liste I et ne peut être délivré que sur prescription médicale.

Pour les formes contenant du tramadol seul, la posologie maximale est de 400 mg/jour par voie orale et 600 mg/jour par voie injectable. Pour les spécialités en association avec le paracétamol, la posologie maximale est de 300 mg de tramadol/jour + 2600 mg de paracétamol/jour.

Ses effets pharmacologiques recherchés et indésirables sont, en particulier, liés à un effet agoniste sur les récepteurs opioïdes mu (le métabolite M1 (O-desméthyl-tramadol) ayant une affinité bien supérieure à celle de la molécule mère pour ce type de récepteurs) ainsi qu'à une inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Le CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) de Toulouse est chargé d'assurer le suivi national d'addictovigilance des spécialités contenant du tramadol.

L'analyse des données est faite sur l'année 2012 et l'année 2013 (du 1^{er} janvier au 31 décembre de chaque année).

2. Données de vente et d'exposition pour 2012 et 2013

D'après les données de vente, on note une augmentation d'environ 6 % des ventes des spécialités contenant du tramadol entre 2012 et 2013. L'augmentation des ventes (calculée en poids de tramadol) entre 2012 et 2013 est d'environ 4 % pour les spécialités à base de tramadol seul. Elle est d'environ 9 % pour les spécialités renfermant l'association tramadol-paracétamol.

3. Potentiel d'abus et de dépendance du tramadol

a. Données des laboratoires

On note une diminution du nombre de cas transmis. L'analyse a porté sur 27 cas transmis en 2012 et 10 en 2013.

L'âge moyen est de 44,6 ± 17 ans [17-83] (n=21) en 2012 et de 48,8 ± 12,9 ans [28-63] (n=9) en 2013.

Les cas concernent principalement des dépendances au tramadol (seul ou associé au paracétamol) le plus souvent à dose thérapeutique avec des signes de sevrage à l'origine de la reprise de la consommation.

En 2013, on ne remarque pas d'augmentation de la proportion de patients prenant des doses supérieures à l'AMM.

b. Données de la banque nationale de pharmacovigilance (BNPV)

Les cas d'abus et de dépendance au tramadol enregistrés uniquement dans la base de données de pharmacovigilance étaient peu nombreux en 2012 comme en 2013. En effet, on comptait 8 cas en 2012 (6 cas de syndrome de sevrage, 1 cas d'abus et 1 cas de dépendance) et 5 cas en 2013 (4 cas de syndrome de sevrage et 1 cas d'intoxication médicamenteuse volontaire (IMV)).

c. Données des CEIP

i. **Notifications spontanées (Nots)**

Le nombre de notifications spontanées (Nots) a fortement augmenté avec 35 cas en 2011, 67 en 2012 et 78 en 2013. Toutefois, ce nombre représente toujours une proportion peu élevée par rapport à l'ensemble des notifications d'abus et de dépendance (2,5 % en 2013). En 2013, sur 78 NotS, on note 9 intoxications médicamenteuses volontaires (IMV). De plus, en 2013, on compte 2 décès identifiés dans l'enquête DRAMES. L'association tramadol-paracétamol correspond à 20 % des Nots (vs 37 % en 2012), et comme en 2012, dans 25 % de ces cas, les doses prises sont supérieures à celles de l'AMM. L'âge moyen, lorsqu'il est connu est de $40,6 \pm 11,9$ ans [17-68].

L'usage détourné (n=22, 28 %) reste élevé en 2013 et la proportion d'usage détourné par des polytoxicomanes augmente (13/22 en 2013 vs 6/22 en 2012). Les effets les plus recherchés sont l'effet stimulant (4) et l'effet anxiolytique (2). On note 6 cas d'usage avec des opioïdes forts (y compris médicaments de substitution aux opiacés) 6 cas avec des troubles psychiatriques.

En plus des 22 cas d'usage détourné, un nomadisme pharmaceutique ou un « doctor shopping » est rapporté dans 14 cas (18 %). De plus, dans 2 cas, l'achat de tramadol a été effectué sur Internet.

Les doses prises sont inconnues dans 48 % des cas en 2013. Lorsqu'elles sont connues, elles sont supérieures à celles de l'AMM dans 21 cas. L'initiation pour traitement de la douleur est relativement stable (31 % en 2013). Dans 2 cas, il a été initié pour le traitement de la douleur migraineuse. En 2013, les signes de sevrage concernent des sujets dépendants au tramadol qu'ils consomment pour environ la moitié d'entre eux à dose thérapeutique. Ils surviennent lors de l'arrêt du traitement ou de la diminution des doses. Les signes psychiques (déprime, mal être, dépression, anxiété, angoisse, insomnie, sensation de manque voire craving, irritabilité, nervosité, agressivité) sont les plus fréquemment retrouvés.

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

Le pourcentage d'ordonnances suspectes (y compris OSIAP hors enquête) a fortement augmenté depuis 2007, passant de 0,65 % en 2007 à 6,82 % en 2013.

Le tramadol est la 7^{ème} substance la plus citée dans OSIAP en 2013 (3,5 % pour tramadol et 3,5 % pour l'association tramadol-paracétamol)

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

Le nombre de fiches produits comportant du tramadol reste peu élevé (18 sujets en 2013) par rapport aux autres produits, mais la proportion de fiches contenant du tramadol a fortement augmenté depuis 2010.

On compte 9 sujets sur 18 en 2012 et 5 sujets sur 18 en 2013 sous traitement de substitution aux opiacés.

Lorsque les sujets mentionnent avoir effectué un arrêt lors de leur prise de tramadol, pour une très grande majorité d'entre eux, ils font état d'une souffrance lors de cet arrêt (10/13 cas en 2012 et 9/11 cas en 2013).

En 2013, toutes les personnes pour lesquelles le tramadol était la seule substance psychoactive consommée (plus d'un quart des usagers de tramadol) en faisaient un usage quotidien et présentaient des critères de dépendance dans un contexte d'usage thérapeutique pour la majorité d'entre eux.

En 2013, la proportion d'obtention du tramadol de façon illégale est en augmentation. Sept des 16 sujets ayant indiqué le mode d'obtention du tramadol disaient l'obtenir par don, prescriptions multiples ou vol.

iv. **OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)**

Le pourcentage de fiches comportant du tramadol est de l'ordre de 1 % en 2012, comme en 2013.

Le taux de cas pour lesquels le tramadol est le premier produit psychoactif ayant entraîné une dépendance est en augmentation depuis 2009. Il représente 10/16 cas en 2013. Parmi ces 10 cas, 3 concernent l'association tramadol-paracétamol.

Dans 1/3 des cas renseignés (5/15), les doses étaient supérieures à l'AMM (vs 2/7 cas renseignés en 2009, 5/7 en 2010 et 11/24 en 2012).

Le tramadol était obtenu de façon illégale dans environ un quart des cas (3 cas d'obtention par don et 1 cas par vol).

v. DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances)

Depuis 2007, le pourcentage de décès ayant impliqué le tramadol (en tant que seul produit ou en tant que substance impliquée en premier parmi un mélange) a varié entre 0,5 % et 3,2 %. Parmi les 39 décès enregistrés depuis 2007 où le tramadol est retrouvé à concentration sanguine thérapeutique ou supérieure, dans 14 cas le tramadol était le seul produit impliqué dans le décès.

Au Royaume-Uni, le nombre de décès impliquant le tramadol est passé de 83 en 2008 à 154 en 2011. La plupart de ces décès concernaient des personnes ayant obtenu le tramadol sans prescription médicale.

d. Synthèse des données en comparaison avec les enquêtes précédentes

Selon les notifications spontanées, l'usage du tramadol en automédication de troubles psychiques ou pour pallier le manque d'opioïdes forts ou encore à visée toxicomaniaque chez les polytoxicomanes est en augmentation.

Si la proportion des usagers de tramadol à des doses supérieures à l'AMM n'a pas augmenté de façon marquée entre 2012 et 2013, le pourcentage de décès enregistrés dans les enquêtes DRAMES de 2007 à 2012 et ayant impliqué le tramadol (en tant que seul produit ou en tant que substance impliquée en premier parmi un mélange) a varié entre 0,5 % et 3,2 %. C'est dans l'enquête 2011 que ce pourcentage était le plus élevé (3,2 %).

Enfin, tous les outils du réseau des CEIP indiquent une augmentation de l'obtention illégale du tramadol.

4. Proposition et conclusion du rapporteur

Une communication est nécessaire afin de ne pas banaliser la prescription. Il s'agirait de :

- mettre en garde les professionnels de santé sur le risque d'abus mais surtout de dépendance, même à doses thérapeutiques et lors de courtes périodes de traitement ;
- rappeler que le tramadol n'est pas recommandé dans le traitement de la douleur migraineuse ;
- rappeler qu'il est inutile de prescrire du tramadol conjointement à un opioïde fort dans un but d'augmenter l'efficacité antalgique ;
- rappeler qu'il est inutile de prescrire du tramadol conjointement à 1 médicament de substitution aux opiacés et que ces associations risquent en revanche d'augmenter le risque d'effets indésirables, en raison de l'effet monoaminergique du tramadol et de l'interaction pharmacodynamique délétère avec la buprénorphine ;
- émettre des recommandations sur les modalités de sevrage.

Conclusion et avis du Comité technique

Le comité technique soutient le rapporteur et propose de maintenir le suivi de l'enquête d'addictovigilance sur le tramadol afin de surveiller les évolutions des addictions possibles avec cette substance. Il pourrait être complété par une analyse des données de l'Assurance maladie.

Une communication auprès des médecins, dentistes, pharmaciens est nécessaire, en parallèle de la modification du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), afin de rappeler que la prescription du tramadol doit se faire de manière raisonnée pour éviter le risque de dépendance primaire et pour les informer des risques de mésusage des médicaments contenant du tramadol.

Un travail sur les problèmes de mésusage et pharmacodépendance liés à l'utilisation des antalgiques devrait également être fait par les autorités de santé, en lien avec les sociétés savantes.

2.2.	Présentation de l'enquête d'addictovigilance du midazolam (BUCCOLAM)
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 Bordeaux

1. Introduction

La spécialité Buccolam® est une solution buccale de midazolam commercialisée depuis le 22 mars 2013, indiquée dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à 17 ans).

Cette spécialité est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses. Sa prescription se fait sur ordonnance sécurisée avec une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. L'administration chez les nourrissons de 3 à 6 mois doit se faire en milieu hospitalier. Tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire peut également l'administrer.

Buccolam® se présente sous la forme de seringues pré-remplies pour administration orale de 2,5, 5, 7,5 et 10 mg de midazolam. Les seringues sont pourvues d'un capuchon à retirer avant administration et conditionnées dans un tube de protection. La boîte et le tube sont fermés par un opercule de sécurité.

2. Chiffres de vente

L'évolution des chiffres de vente montre une augmentation entre avril 2013 et mars 2014. Le 17 avril 2014, en raison d'un risque potentiel de contamination croisée, Buccolam® a fait l'objet d'un rappel de lot à l'origine d'une rupture de stock.

3. Cas d'abus et d'usage détourné

Une enquête d'addictovigilance a été ouverte afin d'évaluer les risques d'abus et d'usage détourné après une année de commercialisation. Aucun cas n'a été rapporté par le laboratoire, ni dans la BNPV (Banque Nationale de Pharmacovigilance) et par le réseau des Centres d'addictovigilance. Seuls 2 signalements d'ordonnance suspecte ont été rapportés.

Dans la littérature, aucun cas n'est rapporté avec Buccolam®. Toutefois, des cas détournés de la solution injectable en France, notamment et de comprimés de midazolam en Suisse et Thaïlande sont rapportés.

Le détournement de la voie d'administration de Buccolam® par voie intraveineuse présente un risque potentiel.

4. Données de prescription

Une étude auprès de pharmaciens a été mise en place par le laboratoire, à la demande de l'Ansm afin de suivre l'évolution des prescriptions de Buccolam® en termes de prescripteurs et de patients traités.

L'évolution des données de prescription au cours de la première année de commercialisation montre une augmentation de la prescription initiale par les médecins généralistes (4,5 % en avr-juil 2013 et 8 % en déc 2013-mars 2014) et autres médecins libéraux (0,8 % en avr-juil 2013 et 2,9 % en déc 2013-mars 2014).

La majorité des patients est âgée entre 10 et 17 ans (entre 34,5 et 38,4 %). A noter qu'entre décembre 2013 et mars 2014, 10,2 % de la population exposée avaient plus de 18 ans.

5. Utilisation hors AMM

Trois cas d'utilisation hors AMM (1 cas de prémédication, 1 cas de mal épileptique chez un adulte, et 1 cas d'administration quotidienne dans l'épilepsie chez un jeune adulte) ont été rapportés dans la BNPV. Huit cas d'utilisation chez des adultes, dans un contexte de convulsions, ont été rapportés au laboratoire. Dans les PSUR, 2 cas d'utilisation chez des nourrissons de moins de 3 mois et 9 cas chez des adultes ont été rapportés en Europe, ainsi que plusieurs cas d'usage hors AMM chez des enfants.

6. Conclusion du rapporteur

La surveillance des risques d'abus et d'usage détourné doit être maintenue ainsi que celle de l'utilisation hors AMM et la primo-prescription par les médecins généralistes qui pourraient favoriser la diffusion et augmenter ainsi le risque d'abus et d'usage détourné.

Le rapporteur propose de rappeler aux professionnels de santé que la primo-prescription initiale annuelle de Buccolam® est réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie, de poursuivre l'étude descriptive menée auprès des pharmaciens d'officine, d'évaluer les résultats de l'étude auprès des pharmacies à usage intérieur lorsqu'ils seront soumis et de faire un point sur le traitement de la crise convulsive et le traitement de fond de l'épilepsie chez l'enfant.

Conclusion et avis du Comité technique

Le comité technique souhaite savoir si les indications auxquelles correspondent les 10 % d'utilisation chez l'adulte correspondent à une utilisation dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées ou à une autre indication. Une étude de la prescription associée d'antiépileptique ou l'interrogation de la base SNIIRAM pourrait apporter des éléments de réponse.

Le comité technique souhaite que les Centres Anti-poison-Toxicovigilance soient informés des risques d'intoxication pédiatrique compte-tenu de l'ouverture facile des seringues.

Une nouvelle enquête est à prévoir car l'apparition des cas d'abus est le plus souvent retardée par rapport à la commercialisation.

2.3.	Point sur le potentiel d'abus et de dépendance de la méthiopropamine (MPA)
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 Lille

1. Introduction

Depuis 2012, le réseau des CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) a reçu plusieurs signaux (intoxications, effets indésirables, consommation, circulation de produit) avec de la méthiopropamine (MPA) utilisée à des fins récréatives. L'Ansm a ainsi chargé le CEIP de Lille d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance de cette Nouvelle Substance Psychoactive (NSP).

2. Identification - Chimie

La méthiopropamine appartient à la famille des α -Thienylaminoalkanes. Elle est un analogue structural de la méthamphétamine.

Ses autres appellations sont : methylthienylpropamine, methedrene, syndrax, « Blow », « Slush Eric » et « MPA ».

Elle se présente sous forme d'une poudre blanche ou de cristaux blancs.

3. Pharmacologie et pharmacocinétique

In vitro, la MPA possède la même puissance d'inhibition des transporteurs de la noradrénaline et de la dopamine que l'amphétamine.

La MPA est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. Elle est métabolisée en partie en nor-MPA par N-déméthylation. La nor-MPA est un inhibiteur sélectif de la MAO-A.

D'autres voies métaboliques sont possibles : une hydroxylation de la chaîne latérale et du cycle thienyl, une glucuronidation et/ou une sulfoconjugaion, via les cytochromes CYP (1A2, 2C19, 2D6, 3A4).

4. Toxicité

La toxicité aiguë de la MPA est peu connue. Il n'existe pas d'études cliniques ou expérimentales la concernant.

Plusieurs cas d'intoxications et d'hospitalisations ont été rapportés en Europe [Suède, Grande-Bretagne (GB)], aux Etats-Unis et 3 cas en France. Les principaux signes rapportés sont l'anxiété, des signes paranoïaques et des vomissements. Onze décès (1 en Suède et 10 en GB) sont recensés depuis 2012.

Sur les forums, les effets indésirables rapportés par les usagers sont proches de ceux rapportés après la consommation de stimulants. Au plan cardiorespiratoire, les effets régulièrement cités sont représentés par une tachycardie, des céphalées, une « augmentation de la tension artérielle », une vasoconstriction périphérique, une dyspnée, des douleurs thoraciques à type d'oppression. Au plan psychiatrique, sont rapportés une anxiété, des attaques de panique, une nervosité, une irritabilité. Un usager signale la survenue d'idées paranoïaques, un autre signale des hallucinations visuelles et auditives. Les autres signes rapportés font état de sueurs, de tremblements, de signes digestifs (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales), de « difficultés à uriner » et de troubles sexuels. La « descente » après la consommation, elle serait plus fréquente en cas de consommations répétées. Elle est décrite comme moins prononcée qu'avec les autres stimulants. Elle comporte essentiellement des signes psychiques avec une fatigue, une perte de l'initiative ou des envies, des céphalées et une irritabilité.

Il n'existe pas de données sur la toxicité chronique.

5. Potentiel d'abus et de dépendance

Il n'existe pas de données chez l'Animal ou chez l'Homme.

Dans la littérature et au sein du réseau des CEIP, aucun cas d'abus ou de pharmacodépendance n'a été identifié.

Sur les forums d'usagers le désir de reconsommer le produit est signalé par plusieurs usagers. Une

tolérance est décrite lors de l'usage par voie nasale, elle est décrite comme rapide. Elle inciterait certains usagers à changer de voie d'administration.

6. **Epidémiologie de l'usage et de l'abus**

La MPA est le plus souvent sniffée. Certains la vaporisent ou l'ingèrent. Un usage en parachute est décrit. Les voies rectale et intraveineuse sont rarement décrites.

La première notification à Europol a été réalisée par la Finlande le 13/01/2011.

Le réseau des CEIP et un centre anti-poison ont collecté plusieurs cas de consommation dont 3 hospitalisations :

- Monointoxication d'un homme de 21 ans avec les signes cliniques suivants : agitation importante, mydriase, tachycardie, hypertension artérielle, hyperthermie non grave, rhabdomyolyse avec augmentation transitoire de la créatininémie. Aucune analyse toxicologique n'a été effectuée (2012) ;

- Monointoxication d'un homme de 27 ans traité par un médicament de substitution aux opiacés ayant consommé de la MPA, qui a présenté des nausées pendant 24 heures (2014) ;

- Polyintoxication d'un homme ayant consommé diverses substances achetées sur internet [GBL liquide per os, 2 NSP en poudre étiquetées NRJ3 (sachet 1) et MDAI (sachet 2)], qui a présenté les signes suivants : coma dans les 2 heures (score de Glasgow à 7) associé à un myosis. Les sachets ont été analysés, les composants étaient un mélange de chlorhydrate de phénéthylamine (> 70%), de la MPA, du méthylphénidate et de la caféine. Le tableau clinique est évocateur d'une intoxication au GBL (2013).

7. **Nature et ampleur des problèmes de santé publique**

Onze décès ont été répertoriés : un en Suède et dix en Grande-Bretagne de 2012 à 2014. Quand l'âge est connu, il va de 16 à 51 ans. Dans un cas, le décès est imputé à la MPA seule de façon probable alors que plusieurs molécules étaient retrouvées dans les analyses post-mortem des autres cas.

8. **Utilisation thérapeutique et industrielle**

La MPA n'a pas d'indication thérapeutique et aucune utilisation industrielle n'est rapportée.

9. **Production, consommation et commerce international**

De façon extrêmement rare, la MPA est synthétisée ou importée par des laboratoires d'analyse pour avoir leurs propres étalons.

10. **Fabrication et commerce illicite**

En France, plusieurs saisies postales à destination d'usagers français ont été effectuées par les Douanes. Les échantillons provenaient de commandes via Internet et comportaient des sachets de poudre blanche en petits conditionnements.

11. **Contrôle national**

La MPA n'est pas contrôlée en France.

Elle est classée en Suisse, en Allemagne. Aux Etats-Unis, elle est classée en Floride et est surveillée dans certains Etats.

12. **Contrôle international**

La MPA n'est pas contrôlée au niveau international (ONU).

13. **Conclusion du rapporteur**

L'usage de la MPA est inquiétant par plusieurs aspects. La toxicité de ce produit est peu rapportée, et elle est probablement sous-estimée. Les données pharmacologiques montrent que la MPA est un inhibiteur puissant des transporteurs des monoamines et les effets indésirables décrits par les usagers sont compatibles avec ceux présentés par les usagers de substances psychoactives stimulantes. Certains usagers semblent consommer la MPA en mélange avec d'autres produits.

La description de la MPA comme stimulant fonctionnel interpelle puisque certains usagers signalent qu'elle peut être utilisée au travail. Aussi une consommation chronique n'est donc pas exclue, or la toxicité de ce produit n'est pas connue.

En dernier lieu même si aucune étude n'a été réalisée expérimentalement, il semble exister un potentiel d'abus et de dépendance à la MPA d'après les propos rapportés par certains usagers. L'usage par voie intraveineuse et par vaporisation est peu décrit sur les forums mais les moyens d'observation ne sont pas exhaustifs et cette sous-population ne s'exprime peut être pas sur les forums.

Aussi le rapporteur propose un classement de la substance comme stupéfiant. Dans le cas contraire, l'augmentation des moyens de surveillance par les laboratoires d'analyses toxicologiques et la réalisation d'une veille seront nécessaires. Une sensibilisation des cliniciens au problème émergent des NSP pourrait être réalisée ainsi qu'une sensibilisation des usagers. Des études pharmacologiques, pharmacocinétiques ou de toxicité expérimentales pourraient être réalisées avec la MPA seule ou en association. Cette molécule pose le problème plus général de la conduite à tenir face aux NSP.

Conclusion et avis du comité technique

Le comité technique rappelle la similarité de la structure de la méthiopropamine avec celle de l'amphétamine et se demande si sa durée d'action est la même. Une interrogation se pose aussi sur ses effets à savoir s'ils sont aussi puissants que ceux obtenus avec de la méthamphétamine. Un classement de la méthiopropamine (MPA) sur la liste des stupéfiants pourrait être envisagé si une augmentation de la consommation était observée ou si d'autres nouveaux stimulants ayant des effets proches étaient identifiés.

3.	Dossiers Thématiques
3.1.	Présentation des résultats de l'enquête Soumission chimique 2013
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	CEIP de Paris

1. Introduction

L'enquête nationale sur la soumission chimique est une enquête prospective annuelle ayant pour objectif d'identifier les substances en cause, de définir les contextes des agressions et les *modus operandi* des agresseurs et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise des produits.

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

Outre l'administration d'une substance à l'insu de la victime ou sous la menace, différents critères caractérisent également un cas de soumission chimique et permettent de déterminer 2 niveaux d'imputabilité en fonction du degré de documentation des cas notifiés :

- Imputabilité vraisemblable
- Imputabilité possible

La vulnérabilité chimique désigne l'état de fragilité d'une personne induite par la consommation volontaire de substances psychoactives la rendant plus vulnérable à un acte délictuel ou criminel.

2. Résultats

En 2013, 472 observations de suspicion de soumission chimique ont été notifiées au réseau des CEIP (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance). Après suppression des doublons et des cas ne correspondant pas à une soumission chimique, **405 observations** ont été retenues. Le nombre de notifications est stable par rapport à 2012 (avec 412 cas).

- Cas de soumission chimique d'imputabilité vraisemblable (SCV)

En 2013, 75 (19 %) cas (60 adultes, 15 enfants de moins de 15 ans) ont été recueillis.

Les victimes sont des femmes à 73 %.

L'agression sexuelle reste l'agression la plus fréquente, affectant 53 % des victimes (dont 34 de sexe féminin et 6 de sexe masculin hommes).

Dans ces cas de SCV, les benzodiazépines se maintiennent au premier plan : elles représentent 57 % des substances identifiées (vs 51 % en 2012) et 65 % des médicaments identifiés (vs 68 % en 2012). Elles sont suivies des antihistaminiques H1 et autres sédatifs.

- Cas de soumission chimique d'imputabilité possible (SCP)

Ce sont 228 (56 %) cas (dont 28 mineurs) de soumission chimique d'imputabilité possible qui ont été recueillis.

Les victimes sont âgées de 9 mois à 81 ans. Les femmes représentent 83 % des victimes de ce groupe.

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

Le nombre total d'observations de vulnérabilité chimique est de 102 (25 %) dont :

- 1 cas de consommation volontaire de substances médicamenteuses, il s'agit d'une femme de 38 ans ;
- 72 cas de consommation volontaire de substances non médicamenteuses avec un âge moyen de 24,8 ans ; ce sont majoritairement des femmes (86 %) ;
- 29 cas de consommation volontaire de substances médicamenteuses et non médicamenteuses avec un âge moyen de 26,5 ans ; ce sont majoritairement des femmes (89 %).

3. Conclusion du rapporteur

Dans cette étude, le nombre d'observations de suspicion de soumission chimique notifiées reste stable (405 vs 412 en 2012). Cette stabilité est également observée dans les cas de SC vraisemblable (75 cas vs 74 en 2012). En revanche, la répartition des cas au sein des autres catégories est modifiée avec une augmentation du nombre de cas d'imputabilité possible de 8 % (228 vs 210 en 2012) et une diminution de 20 % du nombre de cas de vulnérabilité chimique (102 vs 128 en 2012).

La proportion des victimes mineures (moins de 18 ans) est majorée dans cette enquête (33 % vs 19% des cas de SCV et 17 % vs 10 % des cas de vulnérabilité en 2012). Les victimes (adultes et mineurs) sont donc principalement de sexe féminin (65 % des cas de SCV et 87% des cas de vulnérabilité chimique) subissant des agressions à caractère sexuel dans 73 % des cas. On relève, cependant, un taux élevé (60%) de cas de sédation chez les enfants dont 2 cas en préméditation d'un homicide.

Les substances identifiées dans les cas de soumission chimique vraisemblable (SCV) sont classiquement celles retrouvées dans les études antérieures et dans la littérature. Elles sont représentées par les médicaments à 87% de l'ensemble des mentions. Parmi les médicaments, les benzodiazépines occupent toujours la première place. Le clonazépam (18 %) perd la première place et recule d'un rang derrière le bromazépam qui prend la tête du classement (27 %). En troisième position, on retrouve le diazépam (13 %), molécule que l'on détecte de plus en plus fréquemment dans d'autres enquêtes.

Concernant les substances non médicamenteuses, les résultats comportent de l'alcool (en prise forcée), du MDMA et de la cocaïne.

Consommés isolément, l'alcool et le cannabis fragilisent les victimes potentielles ; en association avec d'autres substances psychoactives, ils potentialisent leurs effets de sédation et de désinhibition. Parmi les cas de vulnérabilité chimique, les consommations volontaires d'alcool (96 %) et de cannabis (25 %) sont toujours très nombreuses.

L'identification des substances utilisées et l'évolution observée depuis la mise en place de l'étude montrent que cette enquête constitue un outil important pour l'évaluation du détournement des médicaments en France. Elle permet également de souligner les risques notamment liés à la consommation d'alcool et de cannabis.

Conclusion et avis du comité technique

Malgré les mesures prises pour le clonazépam (modification des conditions de prescription et de délivrance) en 2012, le comité technique s'inquiète du nombre de cas déclarés notamment dans la région Ile de France (47 % des cas de SCV). Les cas de SCV avec des antihistaminiques H1 et sédatifs sont eux aussi nombreux (18 %). Il est mentionné la présence de kétamine dans les cas de soumission chimique de 2013.

Le comité technique s'interroge sur une éventuelle nouvelle communication à faire, sur la soumission chimique et les substances fréquemment utilisées, auprès des professionnels de santé, des services d'urgence, du grand public et des services de police et gendarmerie.

Dans le cadre du plan « benzodiazépines », une communication pourrait être adressée afin de d'attirer la vigilance sur les comprimés non consommés (et conservés dans la pharmacie familiale).