

CT022017023

24/03/2017

Direction NEURO

Équipe Produits Stupéfiants, Psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants

Aldine FABREGUETTES

Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance — CT022017023

Séance du 23 mars 2017

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre,/secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent/excusé
Amélie DAVELUY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reynald LE BOISSELIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Basile CHRÉTIEN	Invité CEIP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas AUTHIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine FOURNIER-CHOMA	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie FOUILHE-SAM LAI	Suppléante	<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"/>
Anne-Sylvie CAOUS	Invité CEIP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Louise CARTON	Invité CEIP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandra BOUCHER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sabrina PIERRE	Invité CEIP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICALLEF-ROLL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Élisabeth FRAUGER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hélène PEYRIÈRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline VICTORRI-VIGNEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie GERARDIN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Samira DJEZZAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne BATISSE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécile CHEVALLIER	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bernard FAUCONNEAU	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphanie PAIN	Invité CEIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

DIRECTION DES MÉDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHÉSIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPÉFIANTS, PSYCHOTROPES ET MÉDICAMENTS DES ADDICTIONS

Philippe VELLA	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas GLASSER	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Équipe STUP (Stupéfiants, Psychotropes et Médicaments des addictions aux stupéfiants)

Aldine FABREGUETTES	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Camille DE KERVASDOUE	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Émilie MONZON	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elena SALAZAR	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Équipe DOLORH (Antalgie, Anti-inflammatoires non stéroïdiens, Ophtalmologie et Médicaments de l'addiction au tabac)

Sylvain GUEHO	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Souad FAIDI	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adrien INOUBLI	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Equipe SYNAPS (Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie et médicament de l'addiction à l'alcool)

Catherine DEGUINES	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

DIRECTION DES VACCINS, DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, DE THERAPIE GENIQUE ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES

Thérèse BARJON	Interne en pharmacie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
----------------	----------------------	-------------------------------------	--------------------------

Gestion des conflits d'intérêts

Aucune situation de conflit d'intérêts majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique des CEIP du 23 mars 2017.

Acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ASOS	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées. Étude 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
BNPV	Banque (ou Base) Nationale de Pharmacovigilance, appelée aussi ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance)
CAARUD	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
CAP	Centre AntiPoison
CAPT	Centre AntiPoison et Toxicovigilance
CEIP	Centre d'Évaluation 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 (à partir du 1 ^{er} octobre 2012)
DTA	Décès Toxiques par Antalgiques. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP de Grenoble réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français qui a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques, d'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP de Grenoble, 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.
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives
NotS	Notification Spontanée est un système de notification spontanée de cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné par les professionnels de santé
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OPEMA	Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire. Enquête multicentrique nationale menée auprès des médecins généralistes et coordonnée par le CEIP de Marseille. Cette enquête a pour objectif de collecter les caractéristiques sociodémographiques des patients usagers de produits illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire, leurs consommations de substances illicites et de médicaments psychotropes et leurs pathologies somatiques associées.
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse. Étude 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 de 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.	Dossiers Produits — Substances (National)	
1.1	Présentation des résultats du suivi national d'addictovigilance des spécialités à base de zolpidem	Pour avis
1.2	Présentation des résultats préliminaires de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités renfermant du sulfate de morphine	Pour avis
2.	Dossiers Thématiques	
2.1	Présentation des résultats de l'enquête DRAMES 2015 (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)	Pour information
2.2	Présentation des résultats de l'enquête DTA 2015 (Décès Toxiques par Antalgiques)	Pour information

Déroulement de la séance

1.	Dossiers Produits — Substances (National)
1.1.	Présentation des résultats du suivi national d'addictovigilance des spécialités à base de zolpidem
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, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Nantes

1. Introduction

La première enquête sur ce sujet consistait à analyser les données de la période 1993-2002 sur le potentiel de dépendance du zolpidem. Ce phénomène de dépendance concernait à la fois une population utilisant ce médicament pour finalité hypnotique et une population recherchant un effet stimulant. À la suite de cette enquête, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) avait été modifié, avec l'ajout des mêmes mentions que pour les benzodiazépines et de la possibilité de survenue d'une pharmacodépendance chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque identifiés.

L'enquête suivante menée sur la période 2003-2010 mettait en avant les mêmes problématiques, tout en listant des cas plus graves, avec l'utilisation de doses extrêmement importantes. Il avait alors été proposé de rendre obligatoire la prescription du zolpidem sur ordonnance sécurisée. L'ANSM avait également demandé aux laboratoires des données complémentaires afin de comprendre l'effet paradoxal du zolpidem. Le nouveau point effectué en 2013 n'a pas permis d'expliquer cet effet paradoxal, en dehors de l'effet désinhibiteur appartenant à tous les agonistes gabaérgiques.

L'arrêté instaurant la prescription du zolpidem sur ordonnance sécurisée a finalement été promulgué par arrêté du 7 janvier 2017 (paru au JORF du 10 janvier 2017 et applicable le 10 avril 2017).

2. Données d'exposition 2013-2015

Entre 2013 et 2015, le nombre de boîtes vendues semble avoir diminué, passant de 23,9 millions à 22,2 millions.

3. Analyse des données

Sur la période analysée (2013-2016), 47 cas d'abus, de dépendance, de mésusage ou de surconsommation très importante ont été identifiés par les laboratoires. Le nombre de cas transmis a diminué par rapport aux études précédentes. Cependant, la proportion de cas de dépendance augmente et représente près de 60% des cas rapportés. Cette hausse vaut également pour les utilisations non conformes à l'AMM et pour les doses consommées (24,3% > 100 mg/jour). Deux cas d'administration par voie intra-artérielle ont été constatés.

Les cas de dépendance, abus, syndrome de sevrage, mésusage, fraude ou intoxication médicamenteuse volontaire déclarés aux Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) représentent 387 notifications spontanées (NotS) dont 270 (très documentées) pour lesquelles le zolpidem est la substance principale identifiée. Parmi les problématiques rapportées, on retrouve la dépendance dans 37% des cas, les abus dans des 10% des cas, l'utilisation non conforme au RCP pour l'effet recherché dans 25% des cas, une voie d'administration non conforme au RCP dans 9% des cas et une surconsommation dans 47% des cas. La dose moyenne consommée a augmenté, passant de 124 à 200 mg/jour. Quatre cas d'expérimentation par des enfants âgés de neuf à quinze ans ont été notifiés.

Parmi les cas côtés selon le score de gravité, les items les plus positifs sont ceux qui caractérisent l'utilisation prolongée et les difficultés d'arrêt. Les signalements de modes d'obtention non conformes au RCP ont par ailleurs doublé par rapport au précédent rapport.

L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) fait apparaître un nombre de citations en très forte augmentation. Le zolpidem représente, depuis 2007, la molécule la plus citée dans ce

cadre.

S'agissant de l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), 2% des fiches patients mentionnent le zolpidem. Les doses moyennes consommées augmentent, même si le nombre de consommateurs semble diminuer. Un tiers des sujets est identifié comme dépendant et un sixième des consommateurs l'obtient illégalement. Le zolpidem se situe en quatrième ou cinquième position des benzodiazépines les plus consommées par les sujets inclus dans l'enquête.

L'enquête OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) dresse également le constat de doses en augmentation, de situations de dépendance plus nombreuses et d'obtentions illégales plus fréquentes. Le zolpidem occupe ainsi, depuis deux ans, la première place parmi les benzodiazépines les plus détournées pour l'indicateur « *dose supérieure à l'AMM* ».

Dans les deux enquêtes DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) et DTA (Décès Toxiques par Antalgiques), le zolpidem (toujours en association avec d'autres molécules) a été identifié responsable de cinq décès.

S'agissant des cas de soumission chimique vraisemblable, le zolpidem constitue la seule molécule signalée ou détectée dans 73% des cas. Depuis 2014, il figure à la première place des molécules les plus signalées ou détectées.

La BNPV (Base nationale de pharmacovigilance) recense 40 cas en lien avec un abus, une dépendance, une surconsommation ou un mésusage. Aucun cas de détournement de la voie d'administration n'a été signalé dans ce cadre. En revanche, le nombre de surconsommations et de recherches d'effets autres qu'hypnotiques a augmenté. Les doses consommées sont globalement plus élevées (143 mg/j en moyenne) ainsi que la durée de consommation (> 1 an dans 87,5% des cas).

Enfin, l'analyse des données de la littérature fait état de 18 « *case reports* » sur la période 2013-2016. La dose maximale retrouvée est de 570 mg.

4. Conclusions et discussion du rapporteur

La gravité des cas reste avérée. Les notifications des cas les moins graves sembleraient d'ailleurs diminuer. Le rapporteur propose de poursuivre le suivi national d'addictovigilance du zolpidem. Une mesure de l'impact de l'obligation de prescription sur ordonnance sécurisée devra également être effectuée, notamment *via* l'enquête OSIAP (novembre 2017) et les données de vente (à partir d'avril 2017). Les données d'Assurance maladie pourront quant à elles être étudiées en 2018.

Une réponse à l'appel à projet de recherche 2017 de l'ANSM, intitulé ZORRO, a été proposée par le CEIP de Nantes pour évaluer l'impact de cette nouvelle mesure réglementaire : réduction du risque d'abus, amélioration du bon usage du zolpidem, mais aussi changement du panorama de prescription des molécules sédatives.

Au-delà des cas d'abus de zolpidem, la question de l'impact de la nouvelle réglementation sur les non-abuseurs se posera aussi. Certains d'entre eux se verront probablement prescrire d'autres molécules et il sera également nécessaire d'anticiper sur les éventuels syndromes de sevrage, *etc.*

Le rapporteur précise que l'étude ZORRO inclut un aspect clinique et aura justement vocation à réunir des éléments sur les difficultés pratiques des utilisateurs à arrêter la consommation de zolpidem.

L'ANSM a demandé aux laboratoires commercialisant du zolpidem, de rédiger une lettre sur les nouvelles conditions de prescriptions et de délivrance. Cette [lettre « Informations Sécurité patients »](#), validée par l'ANSM, a été transmise en février 2017 aux médecins généralistes, gériatres, psychiatres, pharmaciens d'officines, pharmaciens hospitaliers et centres du sommeil.

Il est précisé que, conformément à l'arrêté du 12 mars 2013 (arrêté relatif aux substances, préparations, médicaments classés stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants notamment dans les établissements de santé), l'obligation de prescription du zolpidem sur ordonnance sécurisée ne s'applique pas aux établissements de santé pour les patients hospitalisés, mais s'applique aux prescriptions de sortie.

Une étude des « fonds de seringues » menée en Pays de la Loire a montré que, dans certaines zones, le zolpidem était la seule molécule retrouvée dans la seringue. Ce constat est très alarmant. L'injection de

zolpidem peut donner lieu à des complications extrêmement graves. Cette pratique est associée à une perte de contrôle total des utilisateurs sur leur consommation.

Il est précisé que le zolpidem a obtenu en 2014 une AMM sous la forme d'un comprimé sublingual (5 mg et 10 mg) non commercialisé en France à ce jour. Une évaluation européenne est également en cours sur une autre AMM pour un comprimé orodispersible, distribué également en 5 mg et 10 mg. Il conviendra donc de faire preuve de vigilance sur ces formes pharmaceutiques particulièrement solubles.

Conclusions du comité technique :

Le comité technique soutient le rapporteur pour continuer le suivi national d'addictovigilance afin d'évaluer l'impact de la prescription du zolpidem sur ordonnance sécurisée (à compter du 10 avril 2017). Le comportement des usagers et les éventuels reports vers d'autres molécules seront notamment analysés.

Le rapporteur pourra centraliser les difficultés rencontrées et questions soulevées dans les différentes régions, notamment en matière de « switch » vers d'autres substances.

L'enquête officielle sur la zopiclone devra également être mise à jour afin d'analyser les consommations avant et après la prescription du zolpidem sur ordonnance sécurisée et des éventuels reports.

1.2	Présentation des résultats préliminaires de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités renfermant du sulfate de morphine
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, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Montpellier

1. Introduction

Les spécialités à base de sulfate de morphine sont soumises à une enquête officielle d'addictovigilance coordonnée par le CEIP de Montpellier. Les résultats de cette enquête ont été présentés en 2009 et 2013. Cette présentation porte sur la période mi-2013 et fin-2016.

2. Données d'exposition

Les données montrent un pic de remboursement pour Skenan® et Actiskenan® en 2013. Skenan® reste la spécialité la plus prescrite.

3. Résultats des NotS

Sur les 418 notifications spontanées (NotS) rapportées, 358 concernent des troubles liés à l'usage du sulfate de morphine. Les 60 notifications restantes, soit 14 % des dossiers, mentionnent l'usage de sulfate de morphine comme traitement de substitution aux opioïdes (TSO).

Les hommes représentent 72% des cas, et l'âge médian des utilisateurs est de 35 ans.

La spécialité la plus notifiée est Skenan® (81 % contre 12 % pour Actiskenan®).

La dose médiane consommée est de 290 mg/jour.

L'antalgie apparaît comme indication initiale dans 74 NotS (16 % des cas, contre 7 % en 2013).

La voie intraveineuse (IV) est utilisée par 92,3% des usagers et la voie orale par 47,3% (certains usagers pouvant utiliser la voie orale et la voie intraveineuse).

Après exclusion des notifications dont l'indication « antalgie » est renseignée, la dose médiane est de 400 mg/jour. Elle est également de 400 mg lorsque le sulfate de morphine est utilisé par voie IV et de 120 mg par voie orale (VO).

Les médicaments ont été obtenus sur prescription médicale dans 47,6 % des cas et au marché noir dans 38,8 % des cas.

Les consommations associées sont la cocaïne (62 %), la méthadone (55,3 %), le cannabis (47,6 %), une benzodiazépine (37,2 %), l'héroïne (29,5 %) et, pour la première fois mentionné, le méthylphénidate (21,8 %).

Des complications somatiques ont été constatées dans 148 cas. Il s'agit de complications infectieuses (37 cas), de troubles neurologiques (15 cas), de troubles vasculaires (12 cas) et d'un coma (6 cas).

4. Analyse des données issues des outils épidémiologiques du réseau des CEIP-A

La spécialité Skenan® est impliquée dans 92 % des cas dans l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) et 79 % des cas dans OSIAP (Ordonnance Suspecte Indicateur d'Abus Possible). Dans l'enquête OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire), la part de Skenan® diminue depuis 2013 (82 % en 2013, 67 % en 2014 et 57 % en 2015, pas d'enquête en 2016).

A travers les enquêtes, l'âge médian des sujets est compris entre 33 et 38 ans et la population masculine est prédominante.

La consommation par injection s'avère moins fréquente en médecine générale (OPEMA : 53 % en 2013, 35 % en 2014 et 29 % en 2015) qu'en structures spécialisées (OPPIDUM 79 % en 2013, 84 % en 2014 et 75 % en 2015).

ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) : sur la période 2013-2016, Skenan® est le deuxième produit cité, et la morphine représente la substance la plus citée depuis 2014. Les prescripteurs identifiés sont, à 84 %, des médecins généralistes.

OSIAP : le sulfate de morphine est présent dans 7 % des ordonnances suspectes recueillies (65 citations). Les ordonnances sécurisées représentent 42 % des ordonnances, et les critères de suspicion sont principalement liés aux falsifications. La morphine constitue, en 2015, la substance la plus détournée.

OPPIDUM : le pourcentage de patients rapportant un usage de sulfate de morphine est compris entre 1 et 4 % en fonction des années d'étude. La spécialité Skenan® est impliquée dans 92 % des cas en 2015. Les patients concernés sont principalement des polyconsommateurs, s'injectant la morphine. L'obtention est illégale dans 72 % des cas. Des souffrances à l'arrêt sont constatées dans 73 % des cas. La durée de consommation est supérieure à un an dans 77 % des cas, et les cas d'abus et de dépendance représentent 75 % des dossiers.

DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) : 44 décès directs et 4 décès indirects en lien avec la morphine ont été recensés entre 2013 et 2015. La spécialité consommée, connue dans 15 cas, est le Skenan® dans 14 cas. Les hommes représentent 80 % des décès, et des antécédents d'abus ont été constatés dans 90 à 100 % des cas.

DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) : 71 décès, principalement liés au Skenan®, ont été rapportés entre 2013 et 2015. Ils concernaient essentiellement des hommes.

5. Usage du sulfate de morphine comme TSO

L'utilisation du sulfate de morphine en tant que TSO, hors AMM, varie selon l'outil considéré : 14,4 % dans les NotS, 18,1 % dans OPPIDUM, 19,3% des usagers interrogés dans le cadre de l'enquête réalisée en Languedoc-Roussillon en 2012, 6,3 % des personnes étudiées dans le cadre de l'enquête EnaCaarud de 2008, et 0,7 % dans ASOS sur la période 2013-2016.

D'après les NotS, la spécialité la plus concernée est Skenan®. La dose moyenne consommée s'élève à 400 mg/jour. Cette consommation concerne des hommes (80 %), qui s'injectent la substance dans 90 % des cas. Enfin, dans ASOS, le sulfate de morphine était prescrit en tant que TSO par des médecins généralistes dans 13 cas sur 15.

L'usage comme TSO représente 15 à 20 % des cas. Dans le cadre de l'enquête menée en Languedoc-Roussillon, 34 % des usagers interrogés rapportaient utiliser de la morphine en l'absence d'héroïne disponible. Les données OPPIDUM de 2012 montrent d'ailleurs que les régions dans lesquelles la consommation d'héroïne est la plus élevée affichent généralement de faibles niveaux de consommation de sulfate de morphine, et inversement.

Les études font également apparaître une disparité de prévalence entre les CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues) et les CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie), la plupart des usagers semblant s'orienter vers les CAARUD. L'enquête réalisée en Languedoc-Roussillon mettait en avant le fait que les CAARUD accueilleraient principalement des jeunes consommateurs en difficulté, tandis que les CSAPA répondaient plutôt à des demandes de renouvellement d'ordonnances et orientaient généralement les patients vers un programme méthadone.

La note « Tendances de 2014 » de l'OFDT (observatoire français des drogues et toxicomanies) fait la distinction entre plusieurs profils de consommateurs de sulfate de morphine : des jeunes usagers polyconsommateurs proches de la sphère festive, et des usagers plus âgés, qui se trouvent sous TSO, mais continuent à consommer par injection.

La consommation de la forme à 200 mg de Skenan® augmente, notamment parmi le groupe de sujets identifiés comme déviants.

Des études récentes sur l'usage du sulfate de morphine comme TSO ont mis en évidence le fait que ce dernier présenterait un taux d'efficacité comparable à celui de la méthadone, mais serait injecté. La prescription du sulfate de morphine par des médecins généralistes est en outre susceptible d'entretenir le

trafic. Certains médecins généralistes ont également fait part de leurs difficultés à faire face à la pression des usagers.

6. Propositions du rapporteur

Le rapporteur propose la modification de la galénique du Skenan® afin de limiter le risque d'injection et de restreindre l'initiation des sulfates de morphine les plus fortement dosés aux cancérologues, aux rhumatologues et éventuellement aux algologues.

Discussion du Comité technique :

Le Comité technique s'inquiète du risque de dépendance primaire au sulfate de morphine chez des patients douloureux. En effet, le rapporteur rappelle que dans une étude réalisée à Montpellier chez des patients en centre antidouleur, la morphine est identifiée comme faisant partie des principales substances liées à la dépendance de ces patients qui ne présentaient pas d'antécédents d'abus.

Le Comité technique souligne que la proposition du rapporteur de restreindre l'initiation des forts dosages à des spécialistes permettrait de prévenir la dépendance primaire à la morphine chez des patients douloureux, et de « protéger » les médecins généralistes de la pression d'usagers de drogues.

Par ailleurs, cette proposition rejoindrait la recommandation de la SFETD (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur - Recommandations sur l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte de 2016), de demander un avis spécialisé au-delà de 150 mg de morphine par jour.

Conclusions et avis du Comité technique

La proposition de restriction des prescriptions du sulfate de morphine à fortes doses aux médecins exerçant dans des établissements de santé et dans des services spécialisés en addictologie ou dans la prise en charge de la douleur sera présentée en Commission des stupéfiants et psychotropes consacrée aux antalgiques opioïdes le 11 mai prochain.

Une modification de la galénique du Skenan® afin de limiter les risques d'injection devrait également être envisagée.

2.	Dossiers Thématiques
2.1.	Présentation des résultats de l'enquête DRAMES 2015 (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)
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, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Grenoble

1. Résultats généraux

Pour l'enquête DRAMES 2015, 482 dossiers ont été communiqués par 45 experts. Après analyse, 395 dossiers ont été inclus.

Les 87 cas exclus (18 %) correspondent notamment aux décès liés uniquement au cannabis (et non associés à une pathologie cardiovasculaire ou sans cause de décès), aux dossiers reportés dans l'enquête DTA « décès toxiques par antalgiques », aux suicides et aux cas non suffisamment documentés.

Sur les 395 cas inclus dans l'enquête, 52 sont indirectement liés à une substance tandis que 343 sont directement liés à une substance.

84% des décès concernent des hommes. La moyenne d'âge s'élève à 36,2 ans. 74% des patients présentent des antécédents d'abus ou de pharmacodépendance. S'agissant du stade de l'abus, lorsqu'il est renseigné, 54% des patients présentent un usage intermittent ou permanent de substance(s), 38% sont en cours de traitement de substitution, 3 patients sont en cours de sevrage et 9 rapportés comme « naïfs » (première prise ou absence de prise récente de substances selon les données cliniques). Une autopsie a été pratiquée pour 88% des décès.

2. Analyse des cas de décès directement liés au produit (n=343)

a. Médicaments substitution aux opiacés (MSO)

105 décès sont liés à la méthadone, soit 30,5% du nombre de décès « directs », tandis que 36 (10,5%) sont liés à la buprénorphine. Le taux de décès pour la méthadone s'élève à 2 décès pour 1 000 patients traités, contre 0,32 pour 1 000 pour la buprénorphine.

b. Stupéfiants illicites et autres substances psychoactives

Parmi les décès comptabilisés, 90 (26%) sont liés à l'héroïne, 31 (9%) à la cocaïne, 13 (3,8%) à une association héroïne/cocaïne, 36 (10,5%) au cannabis, 30 (8,7%) aux amphétamines, 1 au GHB, 11 impliquent des cathinones et 6 d'autres substances psychoactives.

L'évolution constatée depuis 2011 met en évidence la croissance récente de décès liés aux cathinones et aux amphétamines.

Le cannabis présente la particularité d'être fréquemment la seule molécule impliquée dans les décès, contrairement à l'héroïne, qui est généralement retrouvée comme molécule prédominante. La moyenne d'âge de ces personnes décédées impliquant le cannabis est d'environ 40 ans.

c. Opioides licites (hors MSO)

Les décès liés aux opioides licites hors MSO sont restés stables avec 16 décès liés à la morphine, 5 au tramadol, 4 au fentanyl, 3 à la codéine, 3 à la pholcodine et 1 à l'oxycodone.

d. Autres substances

Les décès liés aux autres médicaments concernent principalement les benzodiazépines. Enfin, s'agissant des mélanges de substances codominantes, les décès directs sont le plus souvent liés à l'association de méthadone et de substances psychoactives ou d'héroïne et de cocaïne.

3. Discussion, conclusions du rapporteur

L'augmentation du nombre de dossiers reçus et de décès inclus **peut être** due à une meilleure couverture géographique des experts participant, notamment en Bretagne, en Normandie et en Midi-Pyrénées et à une augmentation du nombre de cas envoyés par certains laboratoires.

Les résultats observés permettent de constater une stabilisation du nombre absolu de décès par méthadone et une augmentation du nombre de décès par buprénorphine. Le risque relatif de décès par méthadone reste toutefois six fois plus élevé que par buprénorphine et deux fois plus que par héroïne, en prenant pour base la population d'héroïnomanes estimée par E. Janssen¹.

L'ANSM ajoute qu'une étude prospective Capture-Recapture sera menée en 2018 par l'OFDT, à partir des données du CepiDc, des données DRAMES et de celles de la police. Cette étude devrait permettre d'estimer le nombre de décès liés aux substances psychoactives en France.

Le rapporteur estime, en tous les cas, intéressant de pouvoir effectuer un travail semblable pour évaluer le taux de décès lié à la morphine.

L'obtention du statut des personnes décédées sous méthadone (prescrite ou non prescrite) constituerait une information utile pour adapter des mesures de prévention.

L'ANSM indique avoir demandé à la MILDECA de solliciter la Chancellerie pour obtenir une levée de l'anonymat concernant ces décès, ce qui devrait être possible en 2018.

Le rapporteur suggère par ailleurs de préciser la prise intermittente de MSO, d'affiner les comparaisons entre substances et de poursuivre l'amélioration de la couverture du territoire français. L'amélioration de la qualité des informations recueillies supposerait une meilleure relation avec les toxicologues, ainsi qu'une plus grande exhaustivité des substances identifiées et des dosages retenus.

Il est constaté, entre 2014 et 2015, une forte augmentation des décès liés à l'héroïne, aux amphétamines (MDMA notamment), aux NPS, au cannabis et une stagnation des décès liés à la cocaïne.

Les cas de décès par NPS ont principalement concerné Paris et la région parisienne, par exemple. Il serait possible de préconiser des actions prédominantes dans les départements présentant les taux de mortalité les plus importants.

Le rapporteur remarque que les chiffres disponibles ne permettent pas de savoir si l'augmentation du nombre de dossiers transmis est liée à une meilleure mobilisation des experts, à une augmentation de demandes médico-légales ou à une augmentation de la mortalité.

Un membre des CEIP souhaiterait qu'une procédure de codage commune à l'ensemble des CEIP soit mise en place sur la manière de remplir le tableau à partir de l'extraction Excel des cas DRAMES et DTA transmis par le rapporteur.

Ces cas de décès, dès lors qu'ils impliquent au-moins un médicament, doivent être saisis dans la BNPV². Ils seront d'ailleurs transmis à Eudravigilance.

L'ANSM s'interroge sur la nature des prélèvements biologiques inclus dans l'étude en 2015. Le rapporteur répond que le liquide pleural et le liquide de putréfaction ont pu en effet être inclus, de même que quelques prélèvements biliaires. Le rapport 2015 sera mis à jour en conséquence.

¹ Eric Janssen (2016): Estimating the Number of Heroin Users in Metropolitan France Using Treatment Centers Data: An Exploratory Analysis, Substance Use & Misuse

² Base nationale de pharmacovigilance²

Un membre des CEIP demande si les rapports DRAMES sont communiqués à la Justice. L'ANSM estime que la communication de telles données ne pourrait s'avérer utile qu'à condition d'être accompagnée d'une communication plus générale. Elle rejoint cependant le CEIP sur la nécessité de sensibiliser la Justice quant à la diminution du nombre d'autopsies. Ce sujet lui semble pouvoir être porté avec la MILDECA.

Conclusions et avis du comité technique :

Le nombre de dossiers inclus a fortement augmenté en 2015 après deux années de baisse. Le Comité technique félicite le CEIP de Grenoble pour l'analyse des fiches 2015.

L'ensemble de ces résultats doit être considéré avec précaution, comme pour les années précédentes, puisque de nombreux facteurs entrent en jeu et se modifient d'année en année comme la maîtrise des critères d'inclusion et d'exclusion dans DRAMES, les zones géographiques couvertes (qui varient d'une année à l'autre) et les disparités départementales de recours à une analyse médico-légale en cas de décès.

Il est cependant important de souligner pour 2015 la forte augmentation des décès liés à l'héroïne, aux amphétamines (MDMA notamment), aux NPS et au cannabis.

En ce qui concerne les cas de décès liés à la MDMA, le rapporteur devra comparer les concentrations toxiques rapportées en 2015 avec celles du rapport sur l'enquête officielle d'addictovigilance réalisée en 2015 par le CEIP de Caen (période étudiée de 2005 à 2014 inclus).

2.2.	Présentation des résultats de l'enquête DTA 2015 (Décès Toxiques par Antalgiques)
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, anesthésie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
CEIP en charge du dossier	Grenoble

1. Résultats généraux

Pour l'enquête DTA 2015 (Décès Toxiques par Antalgiques), 108 dossiers communiqués par 20 experts ont été réceptionnés. Après analyse, 93 dossiers ont été inclus et 15 exclus (reportés notamment dans l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)).

80% des décès sont survenus au domicile des patients. Ils ont concerné à proportion égale des hommes et des femmes, pour un âge moyen de 44,2 ans, avec des extrêmes allant de 10 à 89 ans. 87,7% des patients présentent une (ou plusieurs) pathologie(s). Les pathologies douloureuses représentent 24% de ces cas, les pathologies mortelles (cancer, *etc.*) représentent 16% et les pathologies psychiatriques 62%.

2. Analyse des cas de décès indirectement liés au produit (n=11)

Les 11 décès indirects incluent notamment des immersions, des chutes et des pendaisons. Le tramadol est impliqué dans 6 cas, la morphine dans 3 cas et la codéine dans 2 cas.

3. Analyse des cas de décès directement liés au produit (n=82)

Parmi les 82 décès directs, on dénombre 42 décès toxiques sans autre précision, 28 suicides avérés et 12 dans un contexte inconnu.

28 (34%) des décès sont directement liés au tramadol, 26 (32%) à la morphine, 22 (27%) à la codéine, 8 (10%) à l'oxycodone, 4 au fentanyl, 3 au paracétamol, 2 à la dihydrocodéine et 1 à la prégabaline. La codéine a été associée au paracétamol dans 8 cas.

Les autres substances impliquées dans le décès sont principalement des benzodiazépines (associées dans 13% des décès), avec le bromazépam en tête. Les décès provoqués par des mélanges de substances correspondent essentiellement à des associations d'antalgiques avec des substances psychoactives ou encore à des associations d'antalgiques.

4. Discussion, conclusions du rapporteur

L'étude DTA révèle par rapport à l'année précédente une nette augmentation des décès par codéine (27% vs 9% en 2014), une légère augmentation des décès liés au fentanyl, une diminution des décès liés au tramadol (34% vs 48% en 2014) et une stabilité des décès par morphine et oxycodone.

Parmi les perspectives, il est prévu de continuer à sensibiliser les toxicologues non déclarants et de parvenir à relier le nombre de décès au nombre d'utilisateurs pour le tramadol, la codéine, la morphine et l'oxycodone.

Ces chiffres s'inscrivent dans un contexte d'augmentation de l'exposition aux antalgiques et de la quantité d'antalgiques consommés. En effet, le nombre de boîtes de tramadol vendues à l'hôpital a augmenté de 22% entre 2014 et 2015.

« L'expérience américaine », à ce titre, s'avère relativement inquiétante en termes d'addictions et de mortalité avec des antalgiques opioïdes.

Conclusions et avis du comité technique :

Il est rappelé que cette étude a pour objectif de recueillir les décès toxiques par antalgiques (le tapentadol va être ajouté à la liste) et que les suicides y sont inclus, contrairement à l'étude DRAMES. On dénombre 34 % de suicides avérés cette année (vs 34% en 2014 et 29% en 2013).

Même si les décès par tramadol diminuent, ils gardent une place importante et représentent un tiers des décès directement liés aux médicaments antalgiques.

On relève en revanche une forte augmentation des décès par codéine (27% vs 9% en 2014).

Il est également rappelé la nécessité de sensibiliser les experts toxicologues analystes volontaires pour participer à cette enquête.

Note post-réunion : Le tapentadol ([PALEXIA*](#)) commercialisé depuis sept. 2015 va être ajouté, sur la fiche de déclaration, à la liste des antalgiques.

La concentration toxique « seuil » du tramadol (1 µg/mL) va être modifiée à la baisse et la recherche de son métabolite (O-Desmethyltramadol) va aussi être ajoutée à la liste.

Les nouvelles concentrations sont :

DCI	Concentration toxique	Concentration létale
Tapentadol	-	> 0,3 µg/mL
Tramadol	0,8 µg/mL ou < 0,8 µg/mL et Ratio Tramadol/O-Desmethyltramadol < 6	> 2 µg/mL