

CT022014033  
22 juillet 2014  
Direction NEURHO  
Pôle Stupéfiants et Psychotropes  
Marie-Anne COURNE

## Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CT022014033

Séance du 5 juin 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"/>
Céline VILLIER	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"/>
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth FRAUGER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Despina AMASLIDOU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène PEYRIERE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline EIDEN	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Pierre KAHN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline VICTORRI-VIGNEAU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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"/>
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"/>

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Emilie JOUANJUS	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 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elena SALAZAR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas GLASSER	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Equipe Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie**

Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie PAREL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Equipe Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie**

Etienne NEDELLEC	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 5 juin 2014.

## Acronymes

<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ASOS</b>	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.
<b>CAARUD</b>	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
<b>CAP</b>	Centre AntiPoison
<b>CAPTIV</b>	Centre AntiPoison et Toxicovigilance
<b>CEIP</b>	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
<b>CNSP</b>	Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (avant 1 <sup>er</sup> octobre 2012)
<b>CRPV</b>	Centre Régional de PharmacoVigilance
<b>CSAPA</b>	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
<b>CSP</b>	Commission des Stupéfiants et Psychotropes (après 1 <sup>er</sup> octobre 2012)
<b>DRAMES</b>	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.
<b>MILDECA</b>	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives.
<b>NotS</b>	Notification Spontanée est un système de notification spontanée de cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné par les professionnels de santé.
<b>OEDT</b>	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
<b>OFDT</b>	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
<b>OPEMA</b>	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
<b>OPPIDUM</b>	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.
<b>OSIAP</b>	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 :
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption du CR du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 03 avril 2014 (CT022014023)	Adoption finale (par mail le 27 juin 2014)
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
2.1	Enquête d'addictovigilance sur le méthylphénidate Actualisation du détournement du méthylphénidate en Paca Corse	Pour avis
2.2	Point sur le potentiel d'abus et de dépendance de l'éthylphénidate	Pour avis
2.3	Actualisation des données sur l'abus, la dépendance, l'usage détourné et le trafic de la kétamine	Pour avis
2.4	Résultats de l'enquête OPEMA 2013	Pour information
2.5	Risques liés aux modes de consommation : - Pratique du « SLAM » (injection intraveineuse) dans un contexte sexuel - Administration par voie orale sous forme de « parachute »	Pour avis
2.6	Résultats de l'enquête OPPIDUM 2013	Pour information
2.7	Résultats de l'enquête OSIAP 2013	Pour information
2.8	Point sur le potentiel d'abus et de dépendance du baclofène	Pour avis

## Déroulement de la séance

	<b>Introduction</b>
<b>1.</b>	<b>Compte-rendu du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 3 avril 2014 (CT022014023)</b>
Direction en charge du dossier	<b>Direction Neurho Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes</b>
Adoption finale effectuée par mail le 27 juin 2014	
<b>Le compte-rendu du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance du 3 avril 2014 (CT022014023) a été adopté avec la modification suivante :</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Cas marquant Lille 2014 NOT 18 : précision de la substance active L.S.A (amide de l'acide lysergique) à côté de « Graines d'Ipoméée bleue ».</b></li></ul>	

<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>
<b>2.1.</b>	<b>Enquête d'addictovigilance sur le méthylphénidate Actualisation du détournement du méthylphénidate en Paca Corse</b>
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, stupéfiants.
CEIP en charge du dossier	CEIP de Paris et Marseille

## Enquête d'addictovigilance sur le méthylphénidate

### 1. Introduction

Le méthylphénidate (MPH) est un médicament stupéfiant, commercialisé en France dans l'indication : « Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus et dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte (forme à libération rapide) et l'enfant de 6 ans et plus ».

Depuis les années 2000, ce médicament fait l'objet d'un usage détourné avec des prescriptions hors AMM. Une enquête officielle a été mise en place en 2004. Cette actualisation de l'enquête a pour principal objectif d'évaluer l'impact des mesures prises par l'ANSM en septembre 2012 sur l'usage détourné du MPH : un rappel des conditions de prescription et de délivrance a été effectué par le biais d'une lettre aux prescripteurs.

### 2. Méthodes

Les données cliniques des laboratoires, du réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), les cas issus de la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), les recherches bibliographiques permettent de faire une actualisation des cas d'addictovigilance avec le méthylphénidate.

### 3. Données d'exposition - Chiffres de vente (en officine seulement) et données de remboursement de l'Assurance Maladie

Les données de ventes mensuelles, comme les courbes de remboursements (source [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)) de toutes les spécialités renfermant du méthylphénidate, entre avril 2011 et décembre 2013, montrent une courbe croissante avec des chutes des ventes en regard des périodes de vacances scolaires.

L'examen de chacune des spécialités montre une hausse progressive entre avril 2010 et 2011 de Ritaline® et de Concerta® suivie d'une stabilisation jusqu'à décembre 2013. Parallèlement, l'arrivée sur le marché en février 2011 du Quasym® est marquée par une ascension significative de ses volumes de ventes pouvant expliquer la stabilisation des chiffres des 2 autres spécialités sauf pour le Concerta® LP 54 mg dont les chiffres de vente n'ont cessé d'augmenter.

L'examen des remboursements et des ventes de Concerta® montre depuis 2008 des cinétiques en adéquation avec une progression du fort dosage.

### 4. Abus, mésusage, usage détourné

#### a) Notifications

Au cours de l'année 2013, 63 cas d'abus de dépendance et d'usage détourné ont été colligés et référencés. Cependant, 5 observations datent des années précédentes dont 1 en 2010 et 4 font l'objet de publications :

- **32 observations issues des 3 laboratoires** sont étudiées ;
- **28 notifications spontanées (NotS)** ont été enregistrées et étudiées par les CEIP ;

- **3 observations ont été enregistrées dans la BNPV** et intégrées dans cette étude.

Depuis 2006, le nombre de cas déclarés augmente progressivement avec un accroissement de 40 % du nombre de cas en 2013 par rapport à 2012.

L'origine géographique est connue dans 59 cas (94 %). Les cas sont essentiellement rapportés en région Ile de France, suivis de ceux des régions Languedoc-Roussillon et PACA (Provence Alpes Côte d'Azur)-Corse.

Les patients sont majoritairement des hommes (62 % des cas renseignés). Ils sont âgés entre 13 et 62 ans avec un âge moyen de 31,5 ans. Les tranches d'âge les plus fréquemment retrouvées sont comprises entre 20 et 39 ans contrairement à ce qui a été observé dans l'étude de 2012 où les sujets de 40 à 49 ans étaient nettement plus rapportés.

Les motifs de consommation ou indications ne sont pas toujours signalés. Ces cas sont classés dans la rubrique usage détourné et/ou abusif sans autre information (SAI). Le tableau suivant montre les différents motifs de consommation ou de prescription du MPH.

Motifs déclarés ou suspectés	Nombre de cas
Usage détourné et/ou abusif SAI	28
TDAH / trouble de l'attention /hyperactivité*	15
Psychostimulation / speed / sensation de bien être	8
Sevrage de substances psychoactives (alcool, cocaïne et autres non renseignés)	6
Troubles de la concentration / performance intellectuelle	4
Amaigrissement	2
Traitement de l'asthénie	2
Sédation (contre nervosité)	1
Suite d'un traumatisme crânien SAI	1

Les antécédents des patients sont connus chez 40 patients (63 %) dont 3 qui n'en avaient aucun. Pour les 36 cas restants, on note des antécédents de toxicomanie dans 20 cas, une notion de TDAH ou d'une hyperactivité ou d'un traitement par MPH sans diagnostic précisé dans 12 cas\*, des troubles psychiatriques dans 7 cas et un traumatisme crânien dans 1 cas.

\*, Une toxicomanie (2 cas) ou un problème psychiatrique (4 cas) y est associée.

Le traitement habituel et la consommation de diverses substances sont connus chez 29 patients (46 %) dont 2 qui ne déclarent aucune autre consommation. Chez 27 patients, on note l'usage de diverses substances psychoactives (SPA) telles que, par exemple, la cocaïne (4 cas), le cannabis (3 cas), la méthadone (7 cas), le Skenan (4 cas).

On note un usage prédominant de Ritaline® suivi du Concerta®, puis du Quasym®.

Les posologies sont aussi variables que dans les précédentes enquêtes. Elles sont connues dans 42 cas (67 %) et varient de 10 mg/j à 480 mg/j. Une posologie quotidienne supérieure à 60 mg est décrite dans 16 cas (38 %).

La voie d'administration est renseignée dans 54 cas (86 %). La voie orale est déclarée chez 42 sujets (78 %) dont 1 qui s'injecte également la substance et un autre qui aurait expérimenté une fois la voie nasale. La voie intraveineuse est signalée chez 13 patients (24 %).

Les prises répétées sont renseignées dans 28 cas sur 31 cas renseignés (90%).

Le mode d'obtention est renseigné dans 52 cas (82 %). La prescription médicale est majoritaire à 79 % des cas (41 patients). Les autres modes d'obtention sont le deal (6 cas), la falsification d'ordonnance (4 cas), le don (1 cas), Internet (1 cas).

Les effets secondaires rapportés sont essentiellement neuropsychiatriques et somatiques. Un cas de syndrome de sevrage de type opiacé avec anxiété, insomnie, dysphorie, douleurs abdominales et lombaires, frissons, hypersudation, nausées et vomissements a été rapporté.

#### **b) Données des outils spécifiques du réseau d'addictovigilance**

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

En 2013, le nombre des ordonnances suspectes collectées a chuté à 13 ordonnances (1,69 % de l'ensemble des OSIAP) vs 23 en 2012, inversant ainsi la courbe évolutive. Cette chute s'accompagne d'une redistribution géographique avec, dans la région PACA-Corse, une baisse importante des ordonnances sécurisées par rapport aux autres années (passant de 18 en 2012 à 2 ordonnances). Le critère de détournement prédominant en 2013 est la modification de la posologie ou de la durée du traitement (43 %).

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

Sur les deux dernières années étudiées, 47 fiches patients ont été documentées auprès des centres d'enquêtes (22 en 2012 et 25 en 2013) et représentent respectivement 0,45 % et 0,48 % de l'ensemble des fiches pour chaque année. En proportion par rapport au reste du réseau, le nombre de cas est toujours supérieur dans la région PACA-Corse. Le nombre de cas en région PACA Corse reste stable à 11 cas en 2012 et 2013.

L'échantillon comporte une nette majorité (87 %) de patients de sexe masculin, âgés de 22 à 52 ans avec une moyenne de 36 ans.

Trente-cinq sujets ont un protocole de TSO et 2 n'en ont pas.

Les patients déclarent consommer le MPH de façon abusive dans 6 cas (13 %), avoir une dépendance au produit dans 17 cas (36 %) alors que 18 cas (38 %) signalent en faire un usage simple. Dans 6 cas l'information n'est pas renseignée.

La spécialité la plus fréquemment citée est la Ritaline® (41 cas, 87 %) sans précision sur la forme galénique (libération immédiate ou prolongée), suivie du Concerta® (4 cas, 8 %) et du MPH SAI (2 cas, 4 %). Le produit est consommé de façon quotidienne dans 21 cas à une posologie variant de 10 à 100 mg, hebdomadaire dans 8 cas et occasionnelle dans 9 cas. Dans 9 cas, la dose n'est pas renseignée. La durée de consommation varie également de quelques semaines à 22 ans pour 38 dossiers renseignés. Le MPH est pris par voie orale dans 21 cas (45 %), par voie intraveineuse dans 24 cas (51 %) et par voie nasale dans 1 cas. Dans 2 cas cette information n'est pas précisée.

On note une consommation associée d'alcool dans 12 cas (25 %) alors que dans 3 cas (6 %) le patient présente une alcoolodépendance. Cette double consommation induit inévitablement la formation d'un métabolite actif, l'éthylphénidate, ayant les propriétés du MPH mais aux effets plus intenses.

Le mode d'obtention est connu dans 42 cas, associant parfois 2 ou 3 modes différents. Le produit est obtenu sur prescription médicale dans 27 cas (64 %), par deal dans 17 cas (63 %), dans 7 cas (17 %) par un don, dans 4 cas (10 %) par falsification d'ordonnances et dans 1 cas par achat sur Internet. Cette information n'est pas renseignée dans 5 cas.

- **OPEMA** (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire)

L'enquête réalisée en 2013 ne révèle pas de cas d'usage détourné de MPH parmi les patients inclus.

- **DRAMES** (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)

Aucun cas de décès lié ou impliquant le MPH n'a été rapporté dans le cadre de l'enquête DRAMES.

- **Soumission chimique**

Aucun cas impliquant le MPH a été rapporté dans l'enquête nationale sur la soumission chimique.

#### **c) Données de la littérature**

- Prescription du MPH ou dopage intellectuel.



Sharpe dans son article de 2014 dénonce la rapidité avec laquelle le diagnostic de TDAH est posé dans le monde et notamment aux Etats-Unis (11 % des enfants de 4 à 17 ans) pour répondre plus exactement à de simples difficultés scolaires.

Dans le cadre d'un dopage intellectuel, Maier et al (2013) rapportent, dans une étude réalisée auprès de 28118 étudiants suisses, que 13,8 % d'entre eux ont utilisé au moins une fois des médicaments (7,6 %) ou des substances non médicamenteuses (7 %). Le MPH est le produit le plus fréquemment utilisé (4,1 %).

- Usage détourné et effets secondaires

Un cas de dyskinésies bucco-faciales apparues au décours d'une prise nasale de 60 mg de Ritaline® chez un jeune homme de 19 ans et dont la primo-prescription de MPH datait de seulement un mois. Le patient avait préalablement consommé des boissons alcoolisées qui auraient participé à la modification des paramètres cinétiques du MPH à l'origine de la survenue rapide des dyskinésies (Marti, 2013).

## 5. Discussion et avis du rapporteur

Les observations cliniques des notifications sont en augmentation de 40 % rapport à l'année 2012 avec une localisation plutôt francilienne (30 %) suivie du Languedoc-Roussillon (19 %) puis de la région PACA également.

Les prescriptions hors AMM augmentent. Des études et méta-analyses ont été réalisées pour déterminer l'efficacité du médicament lors de ces utilisations hors-AMM. Elles ne sont pas concluantes en raison soit d'un nombre limité de patients soit de résultats non probants.

La prescription hors AMM de MPH dans un cadre thérapeutique dans l'indication de l'asthénie chez les patients âgés ou souffrant d'une pathologie chronique ou cancéreuse est signalée en 2013.

Les événements secondaires observés dans cette étude sont classiques et spécifiques de la molécule dont les plus fréquents de type neuropsychiatrique (insomnie, agitation, excitation ou états délirants et psychotiques avec hallucinations).

Les volumes de vente et de remboursement affichent des courbes à la hausse.

Malgré le rappel des conditions de prescription et de délivrance des spécialités renfermant du MPH par l'ANSM en septembre 2012, les cas d'usage hors AMM sont en progression constante dans les notifications et restent stable dans l'enquête Oppidum. L'indicateur le plus fiable est le mode d'obtention des spécialités par prescription médicale dans respectivement 79 et 64 % de ces outils. Cette prescription banalisée du MPH n'est pas spécifique à la France puisqu'elle est retrouvée ailleurs dans le Monde et surtout aux Etats-Unis pour répondre notamment à des exigences d'excellence et de performance cognitive et intellectuelle chez des jeunes enfants sans que le TDAH n'existe réellement.

- Il semble que la CPAM procède, depuis probablement 2013, à des contrôles et à l'application de sanctions à l'encontre des professionnels de santé (signalement en 2014). Il est intéressant de surveiller l'impact de ces sanctions si elles se poursuivent et s'intensifient.
- La poursuite de l'enquête officielle est également souhaitée.
- Un second rappel des CPD doit être envisagé et justifié par les données de cette étude.
- L'utilisation du MPH dans la stimulation et le traitement de la fatigue est manifeste mais non évaluée en France contrairement à ce qui est observé depuis quelques années aux Etats-Unis. A ce titre, le rapporteur propose la mise en place d'une étude sur le dopage cognitif ou intellectuel par des produits stimulants et notamment le MPH chez les étudiants.

## Actualisation du détournement du méthylphénidate en Paca Corse

### 1. Introduction/Rappel

Au dernier trimestre 2010, le CEIP PACA-Corse avait eu plusieurs signalements par des CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement, et de Prévention en Addictologie) et CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues) d'abus de Méthylphénidate (MPH). Suite à ces signalements le CEIP de Marseille avait mis en place une étude sur les régions PACA et Corse afin de mieux décrire l'existence et l'importance de ce phénomène avec un volet sanitaire (professionnels de santé et acteurs de terrain) et un volet patient destiné à recueillir le vécu de quelques usagers (n=64). Ces différentes approches ont confirmé le signal et avaient permis d'apporter des informations sur les consommateurs (essentiellement des Bouches du Rhône et des Alpes Maritimes) ; les consommations de stimulants, anciens injecteurs et précaires ; les modalités de consommation (occasionnel/régulier, voie intraveineuse, doses supra thérapeutique) ; les modes d'obtention (prescription, doctor shopping, deal, fausses ordonnances, « achat direct » en pharmacie sans demande de remboursement) ; les complications sanitaires liées à la consommation. Elles ont également montré que les conditions de prescription et de délivrance n'étaient pas toujours respectées (Frauger et al 2011).

### 2. Enquêtes mises en place dans la région PACA-Corse

En 2013, le CEIP a de nouveau mis en place une enquête qualitative auprès des CSAPA et CAARUD des régions PACA et Corse afin de savoir si les structures ont été concernées par cette problématique d'abus/mésusage de MPH en 2012, et quelles tendances elles ont observées depuis 2010. Les principaux résultats sont :

- l'abus de MPH se centralise essentiellement sur Nice et Marseille ;
- le profil des sujets est identique, ce sont essentiellement les CAARUD qui les suivent ;
- il semble que ce soit les mêmes sujets qu'en 2010 mais que certains ont arrêté ou diminué leur consommation car le MPH est trop « compliqué à gérer », l'accessibilité de la cocaïne a augmenté, l'accessibilité de MPH a diminué ou il semble moins facile de l'obtenir par prescription en raison de l'impact positif de la lettre de l'ARS et des actions menées par la CPAM ;
- il semble que certains sujets gèrent mieux leur consommation. La majorité des sujets consomment le MPH par voie IV à doses supra thérapeutiques et la consommation dépend de la quantité de MPH disponible. Il ressort également la difficulté de prise en charge de ces patients.

Une autre enquête qualitative et quantitative a été mise en place auprès des pharmaciens du réseau PSSP (Pharmaciens Sentinelles de Santé Publique). Il ressort de ces deux approches que :

- il y a eu une amélioration des conditions de prescription et de délivrance depuis la lettre de l'ARS et de l'ANSM (mais elles ne sont pas toujours totalement respectées) ;
- il y a une difficulté pour la délivrance au comprimé près (certaines spécialités se trouvent dans un flacon en vrac) ;
- certaines pharmacies ont eu des présentations d'ordonnance de MPH pour des adultes et généralement il n'y a pas la notion « Hors AMM » ;
- les pharmacies confrontées à des cas de détournement de MPH ont eu soit de « vraies » ordonnances soit des ordonnances falsifiées, des demandes par téléphone ou des demandes sans tiers-payant. Il s'agissait essentiellement d'usagers de drogues, d'étudiants (n=2) et d'une mère hyperactive (n=1).

En mars 2013, le CEIP a participé à une journée de travail regroupant l'ensemble des structures spécialisées des Alpes-Maritimes. Cette journée avait pour objectifs d'améliorer les connaissances des différentes structures spécialisées et de définir des actions à mettre en place pour améliorer la prise en charge de ces patients usagers de MPH. Dans ce contexte, le CEIP a mis en place une fiche de recueil spécifique sur les complications sanitaires inattendues ou graves retrouvées chez un consommateur de

MPH.

### **3. Conclusion du rapporteur**

Il est important d'avoir une approche multi sources pour suivre l'abus et le détournement d'une SPA. Les différents indicateurs et collaborations ont permis de mettre en évidence un impact positif des lettres d'information et des actions des institutions. Il semble qu'il y ait un décalage dans le temps au niveau géographique : Bouches-du-Rhône (Marseille) puis Alpes Maritimes (Nice), et qu'il est nécessaire de surveiller d'autres régions comme la Corse.

La consommation de MPH dépend de son accessibilité et de l'accessibilité d'autres SPA. Le CEIP PACA Corse poursuit la surveillance de l'abus de MPH en collaboration avec les structures spécialisées et les institutions.

#### **Avis du comité technique**

**Les actions menées par l'ARS et l'ANSM auprès des médecins et pharmaciens pour limiter la prescription et la délivrance du méthylphénidate ont eu un impact positif. Les actions menées en région PACA montrent aussi l'importance des actions régionales. Cependant, le comité technique confirme que certaines régions ou départements doivent bénéficier d'un suivi plus fréquent et adapté au risque et aux cas survenus (un exemple, parmi d'autres, est celui de la Corse).**

**La fiche de recueil spécifique qui a été établie afin de répertorier les complications sanitaires inattendues ou graves retrouvées chez un consommateur de MPH pourrait être utilisée dans certaines régions critiques.**

**Il est important de différencier l'utilisation hors-AMM chez l'adulte de l'abus.**

**Le MPH fait aussi l'objet de consommation à usage récréatif en soirée étudiante.**

**Le nombre de cas d'usage hors-AMM du MPH continue à progresser depuis la dernière enquête effectuée en comité technique mars 2013.**

**Le comité technique est favorable à la poursuite de la surveillance avec l'ouverture d'un suivi national d'addictovigilance pour surveiller l'abus mais aussi l'utilisation hors-AMM du méthylphénidate.**

<b>2.2.</b>	<b>Point sur le potentiel d'abus et de dépendance de l'éthylphénidate</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants.
CEIP en charge du dossier	CEIP de Paris

### Introduction

L'éthylphénidate (EPH) est un puissant agoniste dopaminergique ayant une affinité pour le DAT (transporteur de dopamine) plus sélective que le méthylphénidate (MPH). Il inhibe la recapture de la dopamine et de la noradrénaline.

L'EPH est issu du métabolisme du MPH lorsqu'il est consommé avec de l'alcool, mais il peut être également synthétisé.

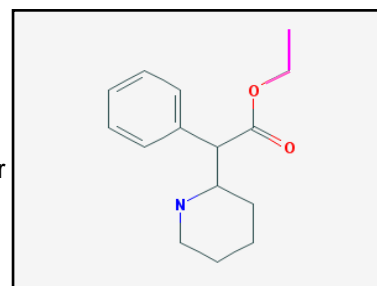
L'EPH faisant l'objet d'un usage récréatif, une analyse des données recueillies par le réseau des CEIP, de la littérature et des forums d'utilisateurs a été effectuée par le CEIP de Paris.

### I. Identification de la substance

DCI : Ethylphénidate (éthylphénidate chlorhydrate)

Noms chimiques : Ethyl 2-phenyl-2-piperidin-2-ylacetate  
2-Piperidineacetic acid, alpha-phenyl-, ethyl ester

Noms de rue : EP, EPH, EPD, "Magic crystals", "Nopaïne"



### II. Caractéristiques chimiques

Le chlorhydrate d'EPH se présente sous forme de poudre ou de cristaux de couleur blanche et inodore. Il peut être retrouvé également sous forme de comprimés.

### III. Propriétés pharmacologiques

Dans la littérature, l'éthylphénidate a tout d'abord été décrit comme un métabolite du MPH obtenu lors de la co-administration du MPH et de l'alcool.

Très peu d'études sont actuellement disponibles sur la pharmacologie de l'EPH. Les propriétés de l'EPH n'ont été étudiées qu'à travers les études du MPH en présence d'alcool.

En l'absence d'éthanol, le MPH subit une désestérification et produit l'acide ritalinique, inactif.

En présence d'éthanol, le MPH subit une transestérification et produit l'éthylphénidate (EPH).

Les travaux réalisés par *Patrick et al.* en 2005, ont permis d'évaluer d'une part, les effets *in vitro* des différents énantiomères de l'EPH sur les transporteurs des monoamines, et d'autre part, de caractériser *in vivo* l'effet dose-réponse de l'EPH sur l'activité locomotrice des souris.

- Cette étude montre l'activité dopaminergique de l'EPH et du MPH, avec une activité majoritaire de la forme dextrogyre (ou +) de ces deux composés. Elle montre la spécificité de l'EPH qui est sélectivement plus dopaminergique que noradrénergique et qui à forte dose entraîne une réponse plus importante sur l'activité locomotrice de la souris par rapport au MPH ;
- Cette même étude montre que l'EPH n'a aucune affinité pour les récepteurs post-synaptiques évalués (récepteurs D<sub>1-3</sub> et récepteurs 5-HT<sub>1A, 2A, 2C</sub>). L'activité psychostimulante de l'EPH

s'effectue donc essentiellement à partir des transporteurs monoaminergiques.

#### **IV. Propriétés pharmacocinétiques**

Les données existantes sur la pharmacocinétique de l'EPH ont surtout été étudiées chez l'Homme, toujours dans le contexte de la co-administration de MPH et d'éthanol.

Ces données permettront par exemple, d'interpréter des résultats positifs sanguin ou urinaire d'EPH.

Les travaux de Zhu et al. en 2011 montrent la formation du (d)-EPH lors d'une co-administration d'alcool : l'énantiomère (d)-EPH, pharmacologiquement actif, est proche de la limite de quantification (0,03 ng/ml) et ne dépasse pas 10% de la  $C_{max}$  du (l)-EPH. Le  $T_{max}$  du (d)-EPH varie de 2 à 3 heures après l'administration du MPH avec alcool. Il faut noter que le (d)-EPH n'est pas retrouvé dans le groupe des femmes (MPH/éthanol), ce qui montrerait une métabolisation sexe-dépendante pour la formation du (d)-EPH.

De plus, les travaux de Zhu et al. en 2011 montrent la formation de (l)-EPH lors d'une co-administration d'alcool : la  $C_{max}$  retrouvée pour (l)-EPH est de l'ordre du ng/ml et le  $T_{max}$  varie de 1 à 2 heures après l'administration du MPH avec alcool.

#### **V. Etudes toxicologiques, effets indésirables chez l'Homme**

1. Chez l'Animal : aucune étude n'a été réalisée pour déterminer la DL50.
2. Chez l'Homme :
  - a) Surdosage : pas de données
  - b) Effets indésirables:

Le « Drug and Alcohol Service » de Jersey rapporte un nombre important d'usagers détectés positifs pour l'EPH et souffrant d'anxiété sévère et d'hallucinations. Ils décrivent un état de « défonce » intense suivi d'effets secondaires incluant agitation, léthargie, confusion, et comportements agressifs. Les symptômes décrits sont plus prononcés si la consommation d'EPH est associée à la prise d'alcool ou d'autres stimulants.

Dans les forums, les usagers rapportent différents états ou effets secondaires : une douleur nasale intense lors du sniff suivie d'un saignement, une sensation de brûlure intense à l'injection, une sensation de gorge anesthésiée après le sniff, une insomnie, une tachycardie, des symptômes paranoïaques, des troubles de l'érection, une constipation, une tension musculaire, un craving. Un cas de dyskinésie orofaciale (mouvements incontrôlés de la langue et de la mâchoire) a été décrit dans une publication suisse après coadministration de MPH et d'alcool. Dans ce cas, elle peut être associée à l'augmentation de la  $C_{max}$  du d-MPH mais également à la formation possible de l'EPH.

#### **VI. Etudes du potentiel de dépendance**

1. Chez l'Animal : aucune étude comportementale n'est retrouvée dans la littérature.
2. Chez l'Homme : aucune donnée (concernant le syndrome de sevrage) n'est retrouvée dans la littérature.

#### **VII. Etudes épidémiologiques sur l'utilisation et le mésusage du produit**

L'analyse épidémiologique a été réalisée à travers les outils du réseau des CEIP-A, les forums Internet de discussion des usagers de drogues et avec l'outil de recherche « google trend ».

Les usagers sur les forums rapportent un fort craving pour l'EPH. Comme les effets ne sont pas très prononcés et prolongés, les usagers sont tentés d'en reprendre et à une dose plus forte. Ils parlent de « reprise compulsive » du produit. Certains usagers la décrivent comme une « molécule agressive, contrairement au MPH ». Le danger toxique réside dans le craving.

#### 1. Requête réalisée sur la période de Janvier 2008 à avril 2014 auprès du réseau des CEIP-A

4 NOT'S (Notifications Spontanées) ont été colligées (deux cas d'intoxication, un cas de dépendance avec craving et un décès).

Ces cas concernent 3 hommes et 1 femme d'âge moyen de 34 ans.

Les produits concernés sont l'EPH dans 3 cas et le CTMP (3,4 dichlorométhylphénidate) dans le dernier cas.

Les 2 cas d'abus ou expérimentation montrent les effets indésirables de l'EPH pour l'un des cas et du dichlorométhylphénidate (CTMP) pour l'autre cas :

- EPH : agitation extrême avec discours délirant, hallucinations auditives, accès de paranoïa ;
- CTMP : 30 min après l'administration en association avec des cannabinoïdes de synthèse : malaise, convulsion et mydriase bilatérale.

Les voies d'administration rapportées sont la voie nasale et la voie orale.

Cas de décès : les circonstances du décès sont inconnues. Le bilan toxicologique sanguin retrouve une intoxication massive avec son traitement habituel, des drogues illicites (cocaïne, héroïne, cannabis), la pseudo-éphédrine, la prométhazine et le dextrométhorphan à des doses supra-thérapeutiques. L'EPH est retrouvé dans le sang total à une dose élevée par rapport au cas de la littérature. L'analyse de la poudre, retrouvée au domicile du patient, a identifié les composés suivants : éthylphénidate et acide ritalinique.

Cas de dépendance : il s'agit d'une femme aux antécédents de toxicomanie à la cocaïne qui souhaite faire un sevrage de l'EPH après plusieurs années d'usage régulier (1g/jour). Le sevrage a entraîné un fort craving chez cette patiente.

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

Les cas d'usage de MPH avec de l'éthanol ont été ajoutés à l'analyse pour information mais ce nombre de cas est trop faible pour conclure à un usage préférentiel du mélange MPH et d'éthanol par les usagers.

#### 3. Cinq forums sur l'éthylphénidate ont été analysés : des internautes questionnent sur l'usage de l'EPH dans le but d'atteindre une meilleure concentration pour les études (dopage intellectuel).

Un usager rapporte l'utilisation de l'EPH en mélange avec la MDMA dans des gélules.

#### 4. L'utilisation de « google trends » (outil permettant de connaître la fréquence à laquelle un terme a été tapé dans le moteur de recherche Google, avec possibilité de visualiser ces données par région). La recherche Google Monde (international) s'étend de janvier 2004 à mai 2014.

Depuis 2007, les mentions du terme « EPH » forment un bruit de fond avec une augmentation à partir de 2012 qui ne cesse de progresser.

Une deuxième recherche plus spécifique a été réalisée avec le terme « éthylphénidate », seul et uniquement en France de janvier 2011 à avril 2014. On observe un pic des recherches depuis le mois d'avril 2013 en France, relativement constant jusqu'à aujourd'hui.

Aujourd'hui, la recherche internet « Ethylphénidate » ne peut pas être considérée comme négligeable et reflète un intérêt grandissant des internautes pour cette nouvelle substance psychoactive et un usage probablement de plus en plus important dans le monde.

### **VIII. Problèmes de santé publique relatifs au produit**

Le manque de données ne permet pas de renseigner cette problématique avec l'éthylphénidate.

### **IX. Contrôle national et international du produit**

1. Contrôle national :

L'EPH n'est pas inscrit sur la liste des stupéfiants en France.

Le gouvernement de Jersey déclare l'EPH comme substance illégale, le 20 décembre 2013.

La Suède a interdit l'EPH, le 15 décembre 2012.

En Australie, les analogues de substances étant contrôlés, l'ETH en tant qu'analogue de structure du MPH est sous le contrôle de la législation.

2. Contrôle international

L'EPH n'est pas inscrit sur la liste des Conventions internationales.

**X. Fabrication et trafic illicites ou autres informations :**

En 2011, Europol rapporte certaines substances identifiées comme « designer medicines » : substances fabriquées pour mimer les effets de médicaments connus en modifiant de façon minimale leurs structures chimiques, incluant des métabolites de certains médicaments. Parmi ces « designer medicines » est cité l'EPH.

La vente de l'EPH se retrouve sur différents sites Internet de différentes nationalités (Royaume-Uni, Etats unis, Japon...). Certains sites se décrivent comme des « sites officiels » de revente et revendiquent un contrôle qualité du produit vendu (caractérisation de poudre avec analyse par Résonance Magnétique Nucléaire RMN).

Propositions du rapporteur:

L'usage de l'EPH n'est pas encore très développé en France ni dans le Monde. Cependant, puisque la molécule, par ailleurs métabolite du MPH, a les mêmes propriétés et des effets plus puissants que le MPH à fort dosage, son classement de principe au tableau des stupéfiants est proposé.

Une interdiction de classe incluant EPH et CTMP (3,4 dichlorométhylphénidate) semble adaptée.

**Discussion et avis du Comité technique**

**Le comité technique s'interroge sur l'importance du risque pour la santé en cas d'associations avec l'alcool.**

**Au vu des données rapportées, du potentiel d'abus, de dépendance, du craving important décrit par les usagers (forums) et du risque de surdosage, le comité technique est favorable au classement de l'éthylphénidate sur la liste des stupéfiants.**

<b>2.3.</b>	<b>Actualisation des données sur l'abus, la dépendance, l'usage détourné et le trafic de la kétamine</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants.
CEIP en charge du dossier	CEIP de Marseille et Grenoble

## **I. Actualisation des données sur l'abus, la dépendance, l'usage détourné et le trafic de la kétamine**

### **1. Introduction**

La kétamine est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, utilisée en médecine humaine et vétérinaire comme anesthésique général d'action rapide.

Les spécialités à usage humain sont réservées à l'usage hospitalier et à l'utilisation dans des situations d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire, comme décrites dans l'article R.5121-96 du Code de la Santé Publique.

La kétamine et ses sels, à l'exception de leurs préparations injectables, sont inscrits sur la liste des stupéfiants (Arrêté du 8 août 1997).

Les préparations injectables, contenant de la kétamine, sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses. Ces préparations sont toutefois soumises aux dispositions de l'article R.5132-80 du Code de la Santé Publique, impliquant une obligation de stockage dans des armoires ou locaux fermés à clef (depuis 2003), ainsi qu'une déclaration de vols à la police, à l'ANSM et à l'inspection régionale de la pharmacie (depuis 2001).

En France, les premiers cas d'abus remontent à 1992 et étaient alors signalés dans le milieu médical. En 1997, une première enquête a montré le développement de l'usage récréatif de la kétamine. En 2000, une augmentation des vols de spécialités vétérinaires de kétamine et l'apparition de la substance en milieu festif ont été rapportées. Dans ce contexte plusieurs mesures ont été prises (obligation de la déclaration de vol et stockage sécurisé) et la surveillance de la kétamine est maintenue. Plusieurs points sur l'abus, la dépendance et l'usage détourné de kétamine ont été effectués.

Cette surveillance répond également à une demande de la Commission des stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies (ONU) qui, en mars 2006, demandait aux Etats Membres « d'envisager de surveiller la kétamine en la plaçant sous contrôle au niveau national, lorsque la situation interne l'exigeait » (Résolution 49/6). En mars 2007, une nouvelle résolution invitait également les Etats à « mettre en place un système d'autorisation des importations et des exportations dans le cadre du commerce international licite de kétamine » (Résolution 50/3). Ces demandes ont été reprises dans une nouvelle résolution en mars 2014 (57/10).

Parallèlement, le Comité d'experts de la pharmacodépendance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a donné un avis défavorable, en 2006 et 2012, à l'inscription de la kétamine parmi les substances placées sous contrôle international afin de ne pas freiner l'accès à la kétamine à des fins médicales dans certains pays. Toutefois, un nouvel examen est prévu en juin 2014.

Enfin, le gouvernement de la république populaire de Chine a adressé une demande à l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC) d'inscription de la kétamine au tableau I de la Convention de 1971 sur les psychotropes.

Dans ce contexte, le CEIP de Marseille a présenté l'actualisation des données françaises sur l'abus et le



détournement de la kétamine portant sur la période 2011 – avril 2014.

## 2. Chiffres de vente

Entre 2009 et 2013, le nombre d'ampoules de kétamine vendues par dosage a augmenté de 17 % pour les ampoules de 250 mg de kétamine et de 51 % pour les ampoules de 50 mg.

## 3. Abus, mésusage, usage détourné

### *Notifications spontanées*

Pour rappel, 24 notifications spontanées ont été rapportées sur la période 2002-2008 et 33 sur la période 2009-2011 (7 en 2009, 12 en 2010 et 14 en 2011).

Sur la période 2011-avril 2014, 48 notifications ont été rapportées (16 en 2012, 28 en 2013, 4 jusqu'en avril 2014).

Les consommateurs de kétamine sont principalement des hommes (38 hommes, 10 femmes), l'âge moyen des sujets est de 28 ± 7 ans.

La kétamine est consommée sous forme de poudre (22 cas), de liquide (6 cas) et de comprimé (1 cas). Elle est sniffée (19 cas), injectée (8 cas) et consommée par voie orale (5 cas). Dans 3 cas, il est précisé que la kétamine est obtenue dans la rue et dans 3 cas dans un contexte médical.

Dans la majorité des cas (n = 42), la kétamine est associée à d'autres substances psycho-actives telles que des drogues ou des médicaments.

### *Données enquête OPPIDUM (Observation des Produits Illicites ou Détournés de leur utilisation Médicamenteuse)*

Pour rappel, la kétamine est citée par 64 sujets sur la période 2002-2008, et par 35 sujets sur la période 2009-2010.

Sur la période 2011-2013, 73 sujets ont consommé la kétamine parmi les 15 270 sujets inclus dans OPPIDUM (21 en 2011, 35 en 2012 et 20 en 2013), soit une augmentation progressive du nombre de consommateurs de kétamine avec un pic en 2012.

La proportion de femmes a augmenté sur la période 2011-2013, par rapport aux 2 périodes précédentes (19 % en 2002-2008, 17 % 2009-2010 et 27 % 2011-2013), les sujets consomment moins d'héroïne (48 %, 40 % et 29 %) et de cocaïne (67 %, 51 % et 45 %), sont plus fréquemment sous protocole de substitution (47 %, 57 % et 71 %) et présentent plus souvent une dépendance à l'alcool (21 %, 20 % et 43 %).

Sur la période 2011-2013, la kétamine est majoritairement consommée par voie nasale (68 %) puis par voie intraveineuse (27 %). Sa consommation est occasionnelle (75 %) ou hebdomadaire (20 %). Elle est associée à l'alcool dans 47 % des cas. Dans tous les cas, elle est obtenue illégalement (par deal (86 %) ou par don (22 %)). Un abus est rapporté dans 45 % des cas et une dépendance dans 7 % des cas.

### *Données OPEMA (Observation des Pharmacodépendance en Médecine Ambulatoire)*

Pour rappel : Aucun signalement de consommation de kétamine durant les enquêtes 2008, 2009 et 2010.

Sur la période 2011-2013 : La kétamine a été signalée 1 fois en 2012 et 1 fois en 2013. Il s'agit de deux hommes (32 et 26 ans) consommant occasionnellement la kétamine et d'autres substances. L'un l'a obtenue par deal et l'autre par don.

### *Données enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)*

Pour rappel : Une ordonnance suspecte mentionne la kétamine sur la période 2002-2008 (1 en 2004) et une sur la période 2009-2010 (1 en 2010 concernant une ordonnance vétérinaire).

Sur la période 2011-2013 : aucune OSIAP mentionne la kétamine.

### *Données DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)*

Pour rappel : Deux décès ont été notifiés sur la période 2002-2008 et 4 sur la période 2009-2010.

Sur la période 2011-2013 : 4 décès ont été notifiés (1 en 2011, 2 en 2012 et 1 en 2013) dont 3 pour lesquels la kétamine est indirectement impliquée.

### *Données de l'enquête nationale sur la Soumission Chimique*

Pour rappel : La kétamine a été impliquée dans 2 cas de soumission chimique sur la période 2002 à 2008 et aucun cas sur la période 2009 à 2010.

Pour la période 2011 à 2012 : aucun cas

#### *Données de l'Observatoire européen des drogues et toxicomanies*

La kétamine est sans doute le produit psychoactif dont l'image a le plus changé au cours de ces dernières années. De drogue d'initiés, aux effets radicaux, la kétamine est devenue une substance « euphorisante » et « ludique » pour une fraction d'usagers. Cependant, son usage reste d'une manière générale synonyme de poly-expérimentation, mais ce changement d'image favorise le développement de l'usage. Aujourd'hui, la kétamine sort des milieux qui la consommaient traditionnellement dans l'espace festif alternatif techno. Désormais, l'usage touche des populations plus jeunes de cet espace ainsi que des populations de « clubbers » et d'usagers marginalisés (CAARRUD).

Dans l'enquête ENa-CAARUD de 2012, la kétamine est d'abord sniffée (75 %) puis injectée (31,9 %), rarement avalée (5,7 %) et pratiquement pas inhalée.

#### **4. Données sur le détournement et le trafic**

##### *Données de l'organe international de Contrôle des Stupéfiants (OICS)*

Depuis plusieurs années, l'OICS (Organe International de Contrôle des Stupéfiants) attire l'attention des Etats sur l'abus et le trafic international de kétamine. Il fait état de cas de détournement et de trafic dans toutes les régions du Monde, notamment en Asie où 86% des saisies mondiales ont lieu en 2013.

En Europe, le Royaume-Uni a signalé une augmentation des saisies de kétamine. Selon l'Organisation internationale de police criminelle, l'abus progresse également dans certains pays européens, en particulier en Espagne et au Royaume-Uni.

En France, entre 2009 et 2013, le nombre d'affaires traitées par l'OCLAESP (Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique) et impliquant la kétamine est en augmentation. La majorité des affaires concernent l'interpellation pour usage de stupéfiants ou détention/cession de stupéfiants mais des vols dans des cliniques vétérinaires et un vol dans une centrale d'achat sont également signalés.

L'OCRTIS (Office central de répression du trafic de stupéfiants) collecte les données de la Police de la Gendarmerie et des douanes. En 2012, la kétamine n'a pas fait l'objet de saisies importantes de la part des services français. En 2014, l'usage et le trafic de kétamine restent marginaux comparativement aux drogues de synthèse ou aux médicaments.

Le nombre de saisies (notamment en quantité cumulée de kétamine) a augmenté depuis 2011 en 2012 et 2013. La kétamine saisie provient majoritairement de l'étranger.

Le nombre d'affaires en 2012 et 2013 étaient respectivement de 31 et 23 dont 4 affaires concernant des quantités de kétamine supérieures à 2 kg. Les douanes rapportent 54 dossiers depuis 2008 dont 7 en 2013 et 7 pour le début de l'année 2014.

##### *Contrôle au niveau international*

Au 1er novembre 2009, 48 pays ont répondu à l'OICS avoir inscrit la kétamine sur la liste des substances soumises à contrôle en vertu de la législation nationale (en 2008, 34 pays seulement) et 43 gouvernements ont répondu avoir mis en place des dispositions juridiques ou des mesures administratives pour donner suite à cette résolution.

Parmi ceux qui n'avaient pas placé la kétamine sous contrôle, 12 ont fait observer que leur situation interne justifierait une mesure en raison de l'ampleur de l'abus de la substance et 59 pays et territoires ont fait savoir qu'un contrôle du commerce international licite (autorisations import/export) était en vigueur.

##### *Etats des lieux de la réglementation applicable*

En Union Européenne, un contrôle spécifique de la kétamine est en place dans 17 pays. Elle est classée sur la liste des stupéfiants dans 4 pays et sur la liste des psychotropes dans 9 pays.

Dans le reste du monde, elle est classée aux Etats-Unis (*Schedule III Controlled Substances*), sur la liste des stupéfiants dans 8 pays (Canada, Japon, Chine, Hong-Kong, Singapour, Taiwan, Vietnam, Colombie), sur la liste des psychotropes dans 7 pays (Inde, Malaisie, Thaïlande, Argentine, Uruguay, Chili, Mexique), et est soumise à des mesures de contrôle spécifique dans 5 pays (Pérou, Paraguay, Venezuela, Australie, Nouvelle Zélande).

## 5. Conclusion du rapporteur

En conclusion, les principaux faits marquants de ce bilan d'addictovigilance sont une augmentation de l'abus (au niveau quantitatif et au niveau des populations concernées) et du nombre de saisies de kétamine. L'ensemble de ces données incite à poursuivre le suivi d'addictovigilance de la kétamine.

Les ventes de kétamine à usage humain ont augmenté ces dernières années. Son utilisation dans la douleur chronique, l'apparition de dépendance primaire à la kétamine et les résultats de l'enquête rétrocession de la kétamine \* incitent à mieux documenter l'usage de la kétamine « dans la vraie vie ».

Une éventuelle inscription des préparations injectables sur la liste des stupéfiants aurait essentiellement des conséquences pour les vétérinaires et les opérateurs industriels.

Concernant la proposition de la Chine sur une demande d'inscription de la kétamine sur le tableau I de la convention de 1971 sur les psychotropes, on peut se demander si elle est adaptée en France car la kétamine présente un intérêt thérapeutique et que les molécules inscrites sur le tableau I concernent celles ayant un potentiel d'abus présentant un risque grave pour la santé publique et une faible valeur thérapeutique (comme : cathinone, MDMA, LSD).

\* Commission nationale des stupéfiants et psychotropes du 21 juin 2012

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/7b8544115560623674c318f3278af4c5.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8544115560623674c318f3278af4c5.pdf)

## II. Utilisation de la kétamine dans la douleur en France

Un état des lieux de l'utilisation de la kétamine dans la douleur en France a été présenté par le CEIP de Grenoble.

Des données issues de la littérature montrent un intérêt de la kétamine en tant qu'épargne morphinique peropératoire<sup>1</sup>, qu'antihyperalgésique<sup>2,3</sup>, et pour améliorer les symptômes de sevrage aux opiacés<sup>4</sup>.

En pratique, une utilisation de la kétamine est rapportée, notamment dans le traitement de la fibromyalgie, des douleurs neuropathiques, des algoneurodystrophies, de la dépression<sup>5,6,7</sup>.

En France, dans le cadre d'une circulaire du Ministère de la Santé de 2004 et de recommandations de bonnes pratiques publiées par l'Afssaps en 2010, la kétamine peut être rétrocédée à titre dérogatoire pour être utilisée dans les douleurs rebelles mixtes en association à un traitement opioïde lorsque celui-ci est insuffisant ou mal toléré. Son utilisation peut également être envisagée pour les soins douloureux seulement après échec des thérapeutiques habituelles (opioïdes, MEOPA), et si une anesthésie générale dans un bloc opératoire ne peut être mise en place.

En 2009 et 2011, 2 enquêtes sur les quantités de kétamine délivrées en rétrocession conduites par les CEIP mettent en évidence près d'un doublement du nombre d'ampoules entre 2009 et 2011 et dans un contexte de soins palliatifs dans seulement 25 % des cas. Ces observations mettent en évidence une inadéquation de l'utilisation de la kétamine par rapport aux recommandations de l'Afssaps de 2010.

A titre d'exemple, sur l'année 2013, au centre hospitalo-universitaire de Grenoble, 185 prescriptions de kétamine 50 mg ont été recensées dont 87 dans la fibromyalgie, 24 pour douleurs cancéreuses, 22 en soins palliatifs, 9 pour effet antidépresseur dans le cadre d'un essai clinique, 2 pour algoneurodystrophie et 41 dans une autre indication (chirurgie, soins intensifs, réanimation, etc.).

Cinq centres hospitaliers ont été interrogés en France et ont rapporté un nombre de patients traités par an par kétamine dans la douleur chronique de 95 à domicile et de 375 à l'hôpital. Dans cette enquête,

<sup>1</sup> Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1): CD004603

<sup>2</sup> Chu LF, Clark DJ, Angst MS. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J Pain* 2006;7:43-8

<sup>3</sup> Lauretti GR, Lima IC, Reis MP et al. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999;90:1528-33

<sup>4</sup> Jovaisa T, Laurinenas G, Vosylius S, et al. Effects of ketamine on precipitated opioid withdrawal. *Medicina (Kaunas)* 2006;42(8):625-34

<sup>5</sup> Zarate Jr CA, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(8):856-64

<sup>6</sup> Zarate Jr CA, Brutsche NE, Ibrahim L, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 2012;71(11):939-46.

<sup>7</sup> DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71(12):1605-11

une grande disparité des protocoles de soins, des prises en charge et des coûts globaux a été observée.

En avril 2013, une enquête nationale sur la kétamine dans la fibromyalgie a été conduite par la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD). 811 de ses membres en charge de patients fibromyalgiques ont été sollicités et 196 (24 %) ont répondu au questionnaire. Cette étude a mis en évidence une grande disparité dans les protocoles d'utilisation de la kétamine.

Les prescripteurs étaient majoritairement hospitaliers (70,9 %), puis libéraux (13,3 %) et mixtes (15,8 %) alors que la kétamine est réservée à l'usage hospitalier.

Dans la stratégie thérapeutique (74 réponses), la kétamine était utilisée en première intention (5,4 %), en dernière intention en cas d'échec des autres thérapeutiques (78 %), et autres (mode d'action, bons résultats précédents, etc) (17 %).

La kétamine était utilisée dans le traitement de la fibromyalgie par 44,9 % des membres.

La kétamine était initiée chez en moyenne 31 patients par an et par centre soit environ 2250 patients traités par 75 médecins ayant répondu sur ce point.

Les traitements étaient réalisés en hospitalisation de jour (45,3 %), de semaine (46,7 %) ou totale (18,7 %) et en ambulatoire (36,7 %).

La voie d'administration était orale (15,9 %), sous-cutanée (36,4 %), intraveineuse à la seringue électrique (65,9 %) et intraveineuse lente (17 %).

Les posologies étaient variables, par voie IV ou SC entre 0,1 et 5 mg/kg/j, et par voie orale pendant 1 à 8 jours et entre 25 et 75 mg/jour en 1 à 4 prises par jour.

Plus de 50 % des médecins augmentaient les doses par palier (sans plus de précision).

Le traitement était itératif dans 85,5 % des cas, systématique dans 21,5 % des cas [tous les 2 à 4 mois (36 %)] et à la demande (78,5 %). Une période minimale réfractaire d'une durée moyenne de 3,5 mois entre 2 traitements itératifs était observée dans 58,7 % des cas.

A Grenoble, en 2013, une enquête observationnelle rétrospective d'évaluation des pratiques locales menée auprès des 59 patients fibromyalgiques traités de façon chronique (plus de 3 mois) par kétamine en ambulatoire a montré que les doses utilisées sont élevées (plus de 100 mg/semaine), qu'une augmentation des doses est fréquente (chez 80 % des patients), que la durée du traitement est longue (55 % des patients traités depuis plus de 4 à 5 ans), et que certains patients prennent leur traitement à domicile sans supervision médicale (9 patients). Par ce suivi, on note 2 observations de patients pour lesquels une pharmacodépendance est fortement suspectée.

#### *Conclusion du rapporteur*

L'utilisation de la kétamine hors soins palliatifs se fait sans consensus et en fonction de l'expérience du prescripteur. Ainsi, la prise en charge des patients traités par kétamine dans la douleur chronique se révèle être très hétérogène (posologie, durée, voie d'administration, modalités de prise en charge ambulatoire ou hospitalière).

Des cas de dépendance primaire à la kétamine suite à ces traitements ont été observés.

#### **Avis du Comité technique**

**Compte tenu de l'action pharmacologique de la kétamine et de l'augmentation des cas d'abus, le Comité technique est favorable à une inscription des solutions injectables de kétamine sur la liste des stupéfiants. Cette mesure ne diminuera pas l'accessibilité aux soins par kétamine en France.**

**L'Ansm en informera l'Anses et communiquera auprès des professionnels de santé.**

**Concernant l'utilisation de la kétamine dans la douleur, le comité technique s'interroge sur le risque à long terme (y compris le risque néphro-urologique) d'une exposition aiguë et répétée. Un état des lieux sur l'utilisation hors AMM de la kétamine dans la douleur et dans la dépression est à prévoir par l'Ansm.**

**Ce dossier sera présenté à la prochaine Commission des Stupéfiants et Psychotropes.**

2.4.	Résultats de l'enquête OPEMA 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	
CEIP en charge du dossier	CEIP de Marseille

## 1. Introduction

Le dispositif d'Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire (OPEMA) recueille des informations valides et régulières en médecine ambulatoire afin d'améliorer les connaissances et le suivi des consommations de substances psychotropes illicites, de traitements de substitution aux opiacés (TSO) et de médicaments stupéfiants et psychotropes détournés de leur usage thérapeutique, d'améliorer les connaissances et le suivi des caractéristiques sociodémographiques des patients usagers de ces substances, pris en charge en médecine ambulatoire, et les connaissances et le suivi des pathologies somatiques associées à l'usage de ces substances. Ces informations sont recueillies par les médecins généralistes au cours du mois de novembre.

## 2. Résultats

En 2013, le dispositif OPEMA a recueilli 2064 fiches « produit », à partir de 1150 sujets, 81 médecins généralistes, dont 27 nouveaux, provenant de 41 départements, et 12 CEIP ont participé à l'enquête.

### *Caractéristiques démographiques*

Les caractéristiques démographiques des sujets inclus sont une majorité d'hommes (70 %) et un âge moyen de 40,3 ans.

### *Première substance psychoactive consommée (hors tabac et alcool)*

L'âge moyen de la première expérimentation est de 21,3 ans.

La première substance psychoactive consommée est illicite pour 78 % des sujets avec majoritairement le cannabis (62 %), puis l'héroïne (13 %), les amphétamines illicites (2 %) et la cocaïne (1 %).

La première substance psychoactive consommée est un médicament pour 21 % des sujets. Il s'agit de benzodiazépines et apparentés (13 %), d'opiacés autres que TSO (3 %), d'antidépresseurs (2 %), et de buprénorphine haut dosage (BHD, 1 %).

1 % des sujets a consommé une autre substance psychoactive dont solvants et substances hallucinogènes.

### *Première substance psychoactive ayant entraîné une dépendance (hors tabac)*

L'âge moyen de la première dépendance est de 22,7 ans.

Elle est induite par une substance illicite pour 78 % des sujets (héroïne pour 63 %, cannabis 12 %, cocaïne 2 %), par un médicament pour 16 % (benzodiazépines et apparentées pour 9 %, opiacés autres que TSO 3 %, BHD 2 % et antidépresseurs 1 %), et par une autre substance pour 6 % (dont LSD, autre).

### *Voies d'administration*

39 % des sujets ont eu recours à la voie intraveineuse (IV), 4 % au cours du mois précédent, 35 % avant le mois précédent et 58 % n'y ont jamais eu recours.

9 % des sujets ont eu recours à la voie nasale et 3 % à la voie inhalée (hors cannabis).

### *Etat de santé*

21 % des sujets présentent une dépendance alcoolique, 84 % consomment du tabac.

L'état bucco-dentaire est négligé pour 29 % des sujets.

49 % des sujets ont une vaccination VHB complète.

18 % sont porteurs du VHC (statut sérologique inconnu du médecin généraliste pour 25 % des sujets inclus) et 3 % du VIH (statut sérologique inconnu du médecin généraliste pour 21 % des sujets inclus).

Les principaux troubles somatiques rapportés sont la douleur (39 cas), un trouble du sommeil (21 cas),

une broncho-pneumopathie chronique obstructive (16 cas), une hypertension artérielle (16 cas), un diabète (15 cas), un cancer (13 cas), une cirrhose (12 cas), un VHC (10 cas), une obésité (7 cas) et une artériopathie (6 cas).

52% des sujets présentent une comorbidité psychiatrique dont un trouble anxieux et dépressif (30 %), un trouble de la personnalité et assimilés (13 %) ; un trouble psychotique et délirant (5 %), un trouble des conduites alimentaires (2 %), autre (2 %). 45 % des sujets ne présentent pas de comorbidité psychiatrique.

#### *Les consommations de médicaments*

Les sujets sont consommateurs de benzodiazépines et apparentés (30 %), d'antidépresseurs (11 %), de neuroleptiques (4 %), d'autres tranquillisants (2 %), de médicaments opiacés autres que TSO (3 %) et de médicaments codinés (1 %).

Parmi les benzodiazépines, les substances les plus consommées sont l'oxazépam (18 %), le bromazépam (17 %) et le zolpidem (15 %).

Le classement des benzodiazépines par indicateurs de détournement donne le flunitrazépam à la première place pour 4 des indicateurs.

Indicateurs de détournement	Rang		
	1	2	3
<b>Dose &gt; AMM</b>	Flunitrazépam	Zolpidem	Lormétazépam
<b>Abus ou dépendance</b>	Lorazépam	Zolpidem	Oxazépam
<b>Souffrance à l'arrêt</b>	Flunitrazépam	Oxazépam	Diazépam
<b>Obtention illégale</b>	Flunitrazépam	Clorazépate dip.	Zolpidem
<b>Alcool concomitant</b>	Flunitrazépam	Zopiclone	Oxazépam

Parmi les sujets inclus, 77 % sont consommateurs de TSO et 893 fiches « produit » citent un TSO dont :

- 49 % concernent la BHD: 33 % Subutex® et 16 % un générique. La moyenne des doses consommées est de 8,7 mg/jour. La voie d'administration est orale/sublinguale à l'exception de 30 cas de voie nasale (sniffée), 16 cas de voie IV, 3 cas de voie inhalée (fumé) et 3 « autre ». Une consommation associée d'alcool est rapportée dans 22 % des cas, d'héroïne dans 8 % et de benzodiazépines dans 24 %.
- 49 % concernent la méthadone: 26 % la méthadone gélule, 22 % le sirop, non précisée dans 0,5 % des cas. La dose moyenne consommée toutes formes confondues est de 60,9 mg/jour. La voie d'administration est orale à l'exception d'une administration nasale. Une consommation associée d'alcool est rapportée dans 17 % des cas, d'héroïne dans 9 % et de benzodiazépines dans 19 %.
- 3 % (23 fiches) concernent la Suboxone®. La dose moyenne est de 9 mg/jour. La voie d'administration est orale à l'exception d'une administration nasale. Une consommation associée d'alcool est rapportée dans 8 cas, d'héroïne dans 2 cas et de benzodiazépines dans 4 cas.

D'autres médicaments utilisés à des fins substitutives sont également cités : Skénan® (morphine, 5 fiches), Moscontin® (morphine, 2 fiches), et baclofène (1 fiche).

#### *Les consommations de drogues illicites*

Le cannabis est consommé par 17 % des sujets, parfois par voie orale (4 %) et nasale (1 %), quotidiennement (56 %), en association avec l'alcool (27 %).

L'héroïne est consommée par 7 % des sujets : 69 % par voie nasale, 22 % par voie IV, 19 % par voie inhalée, 4 % par voie orale. La consommation est quotidienne dans 25 % des cas et associée à l'alcool dans 19 % des cas.

La cocaïne est consommée par 4 % des sujets : 55 % par voie nasale, 34 % par voie IV et 15 % par voie inhalée ; 13 % la consomment quotidiennement et 34 % associée à l'alcool.

Les autres substances illicites citées sont l'ecstasy (6 cas), le LSD (4 cas), l'amphétamine (1 cas), l'opium (1 cas), le speedball (1 cas) et le crack (1 cas).

#### *Cas marquants*

Dans cette enquête, 5 sujets consomment 2 TSO simultanément : 3 sujets Subutex® et méthadone sirop, 1 sujet Subutex® et méthadone gélule, et 1 sujet Subutex® et Suboxone®.

Pour un sujet, l'Epitomax® est utilisé dans le sevrage à la cocaïne.

### **3. Conclusion du rapporteur**

Les principales tendances 2013 par rapport à 2012 sont une diminution de la participation des médecins (81 vs 115) entraînant une diminution du nombre de patients inclus (1150 vs 1516).

La part des chômeurs a augmenté (27 % vs 22 %) et le taux de sujets ayant une vaccination complète VHB a diminué (49 % vs 60 %).

L'ordre des 3 benzodiazépines les plus consommées a changé (oxazépam > bromazépam > zolpidem vs bromazépam > zolpidem > oxazépam).

Le flunitrazépam est la première benzodiazépine en matière d'indicateurs de détournement, suivi par le zolpidem (2<sup>ème</sup> pour 2 sur 5 indicateurs vs oxazépam pour 3 sur 5 indicateurs en 2012).

La consommation de méthadone augmente (49% vs 44 %) ainsi que celle de Suboxone® (3 % vs 0,3 %), et celle de BHD diminue (49 % vs 55 %).

Enfin, pour la première année, la part de méthadone gélule (55 % vs 44 %) est supérieure à celle de la méthadone sirop (45 % vs 56 %).

#### **Avis du Comité technique**

**Le Comité technique souhaite que soit prévu un comparatif des résultats des enquêtes OPPIDUM et OPEMA afin de voir si les prises en charge sont différentes pour certains patients.**

**Le Comité technique souligne que la répartition des patients traités par méthadone (49 %) et par BHD (49 %) dans l'enquête OPEMA 2013 n'est pas représentative de celle de la population générale (méthadone ≈ 30 %, BHD ≈ 70 %). Les médecins généralistes volontaires participant à cette enquête sont peut-être plus sensibilisés à la problématique de la dépendance et de la prise en charge des patients dépendants aux opiacés, et par conséquent, plus disposés à prescrire la méthadone, ce qui a pu entraîner un biais.**

<b>2.5.1.</b>	<b>Risques liés au mode de consommation : Pratique du « SLAM » (injection intraveineuse) dans un contexte sexuel</b>
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	
CEIP en charge du dossier	CEIP de Montpellier et Paris

### Introduction

Le « Slam » désigne l'injection de substances psychoactives diverses, à activité psychostimulante dans un contexte sexuel. Le terme utilisé « Slam » (signifiant « claquer ») traduit la rapidité et l'intensité des effets ressentis. La population principalement concernée par le Slam est la population des sujets masculins homosexuels. Cette pratique a émergé depuis 2009, avec l'apparition des nouvelles drogues de synthèse. Les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) de Paris et de Montpellier ont effectué une analyse des observations recueillies par le réseau français des centres d'addictovigilance.

#### 1. Définition de la pratique

Le Slam est défini par 3 points : (1) L'usage d'un stimulant, (2) par voie intraveineuse, (3) dans le cadre d'une pratique sexuelle. Pour cette pratique, on parle de session ou « plans Slam » qui ont lieu dans des cadres privés sur des temps parfois assez longs (pouvant s'étendre sur deux à trois jours) associés à des pratiques sexuelles, collectives le plus souvent.

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

Sur la période janvier 2008-décembre 2013, le réseau des CEIP-A a collecté **51 cas** pour l'étude sur la pratique du Slam (usage de stimulants, par IV, dans un contexte sexuel avéré ou présumé) issus de la notification spontanée, de l'enquête DRAMES (2 cas) et de l'enquête nationale sur la Soumission chimique (2 cas).

Les cas qui présentaient deux critères sur trois ont été associés à l'analyse.

##### 2.1. Population des usagers (« Slameurs »)

Les cas rapportés se répartissent sur toute la France (68 % dans la région parisienne). Il s'agit d'hommes exclusivement, d'âge moyen de 40 ans, avec des extrêmes allant de 21 à 60 ans (médiane = 39 ans).

La population d'usagers déclare une activité professionnelle dans 85 % des cas.

Concernant l'orientation sexuelle, l'information est renseignée dans 70 % des cas : tous sont des HSH (hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes).

Des antécédents médicaux et/ou pathologies en cours sont renseignés dans 78 %. Les antécédents médicaux peuvent se classer en 4 thèmes principaux : Santé sexuelle (IST)/ Infectiologie (VIH, VHC, VHB)/ Addiction/ Psychiatrie.

##### 2.2. Substances psychoactives utilisées pour le Slam et voies d'administration

Sur 51 dossiers, 76 mentions de psychostimulants utilisés pour le Slam ont été rapportées.

Concernant les cas notifiés, le Slam est associé à la voie IV dans 60 %. Le passage à la voie IV pourrait s'expliquer par une tolérance aux effets des produits.

On note cependant outre la voie nasale et inhalée, la voie intra-rectale qui n'était que peu signalée jusque-là en addictovigilance. On remarque que la voie inhalée est peu rapportée.

Le nombre de mois de pratique du Slam avant l'apparition de complications ou l'entrée dans le soin en addictologie varie entre 0 et 60 mois (moyenne 13 mois). Ce délai d'entrée dans le soin lié à une complication, est court, et montre la dangerosité de la pratique.

Le nombre d'injections rapporté par session est connu dans 4 cas et varie de 5 à 15 injections.

##### 2.3. Principales complications retrouvées

Les principales complications retrouvées concernent le potentiel addictif (abus et dépendance), les



troubles psychiatriques (agitation, insomnie, psychoses avec hallucinations, délire...), les intoxications aiguës (coma, troubles neurologiques...), et les infections (VIH, VHC, abcès,...).

Les complications les plus fréquemment retrouvées sont d'ordre psychiatrique et des intoxications ayant nécessitées une hospitalisation. Ces cas montrent bien la dangerosité des produits utilisés dans la genèse d'une comorbidité psychiatrique et d'une addiction. Certaines complications sont liées à la prise d'autres substances psychoactives de façon concomitante.

Les complications psychiatriques lourdes expliquent le parcours du patient, avec une entrée assez rapide dans le soin du fait de la perte de contrôle face au produit.

Les cas de décès sont au nombre de 5 dont 3 qui semblent directement en lien avec la pratique (3 issus des notifications spontanées et 2 de l'enquête DRAMES).

#### 2.4. Prise de risque associée

Dans 9 cas, une prise de risque est rapportée par le patient : elle peut être sexuelle ou infectieuse. Ces prises de risques montrent la difficulté d'accès ou d'adhérence pour ces patients à la réduction des risques à la fois sexuelle ou infectieuse. Ces patients ne sont pas dans les parcours habituels de prise en charge des usagers de drogues (CAARUD ou CSAPA).

#### 2.5. Usage de substances associé au Slam

Dans 62 % des cas le Slam est associé à la prise d'autres substances qui auront pour rôle de potentialiser l'effet (toujours dans cette recherche de plaisir sexuel) ou d'aider à la descente après la session (32/51).

Cette polyconsommation pose le problème de la toxicité des associations, de l'escalade dans la recherche des sensations et de la gestion des effets iatrogènes par l'utilisation d'autres produits.

#### 2.6. Mode d'obtention

Le mode d'obtention est connu dans 16 cas. Dans 12 cas, l'obtention se fait via Internet.

#### 2.7. Sexe et substances psychoactives

Dans 90 % des cas, le contexte sexuel est avéré.

### 3. Ampleur du phénomène et discussion

La prévalence de l'usage du Slam est difficile à estimer.

En 2012, l'association AIDES a réalisé la première enquête qualitative sur le sujet par des entretiens avec 14 usagers.

En France, selon le rapport Morlat de 2013, sur la période 2004-2007, 7000 à 8000 nouvelles contaminations par an par le VIH sont recensées. Environ 40 à 50 % des nouvelles contaminations se produisent chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH).

Dans une étude sur les pratiques à risque liées à l'usage de substances sur la scène londonienne gay (Kirby T, Lancet 2013), l'augmentation de la pratique du Slam est rapportée entre 2011 et 2012 (30 % en 2011 et 80 % en 2012). Par ailleurs, 70% des usagers ont rapporté l'échange de seringues. Dans cette étude, 75 % des usagers de ces substances étaient séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine, et 60 % déclaraient une mauvaise observance thérapeutique vis-à-vis des antirétroviraux.

La transmission de l'hépatite C parmi les sujets HSH pratiquant le Slam est également préoccupante.

En Angleterre, environ 8 % des patients infectés par le VIH le sont également par le virus de l'hépatite C. En France, selon le rapport Morlat de 2013, la séroprévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH en France se situe actuellement entre 16,5 et 19 % (données issues de la base FHDH 2010, de l'enquête VESPA 2011 et de la cohorte HEPAVIH 2011). Les usagers de drogues représentent 54 à 63 % des personnes co-infectées VIH-VHC (contre plus de 75 % avant 2006), et les homosexuels masculins 13 à 23 % (contre moins de 7 % avant 2006).

### 4. Conséquences sanitaires

#### a. Toxicité des produits utilisés

L'analyse des observations issues des CEIP-A a permis de recenser 76 mentions de substances psychostimulantes utilisées dans la pratique du Slam.

Les risques principaux associés à ces modes de consommations sont des complications neuropsychiques et cardiaques.

Il semble que les propriétés addictogènes soient sous-estimées par cette population d'usagers.

Dans les cas présentés ici, 15 observations relatent des cas d'abus et/ou dépendance avec un craving rapporté dans 7 cas. Le délai entre le début des consommations et l'entrée dans la prise en charge

addictologique varie de 0 à 60 mois, ce qui est court par rapport au délai décrit avec d'autres substances comme l'héroïne (10 ans). Ceci montre le potentiel addictogène de ces substances.

Par ailleurs, les complications cardiovasculaires observées sont des hypertensions, tachycardie, douleurs thoraciques voire spasme coronarien.

Un ensemble de symptômes regroupé sous le terme de « excited delirium » a été rapporté lors de la consommation compulsive des produits utilisés. Ces symptômes incluent un délire paranoïaque, des hallucinations, un niveau d'agitation psychomoteur très élevé souvent associé à un comportement violent. Ces symptômes sont souvent associés à une déshydratation, des anomalies rénales, une hyperthermie et une atteinte musculaire (rhabdomyolyse). Par ailleurs, les produits consommés ont été associés à d'autres troubles du comportement à type d'idées suicidaires, d'auto-mutilation et de comportement violent agressif et autodestructeur.

#### b. Interactions avec les médicaments

Beaucoup de sujets pratiquant le Slam sont infectés par le VIH et traités par antirétroviraux. Certains antirétroviraux sont des inducteurs (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) ou des inhibiteurs (inhibiteurs de la protéase) enzymatiques, principalement des cytochromes P450.

Le risque d'interaction est donc à prendre en compte. Le risque de surdosage en cas de prise concomitante d'inhibiteurs enzymatiques est non négligeable.

Un autre risque à évoquer est celui d'un syndrome sérotoninergique lors de l'association des substances avec des antidépresseurs sérotoninergiques.

#### c. Risques liés à l'injection

Dans l'analyse des cas issus des CEIP-A, la voie intraveineuse est retrouvée dans 61 %. Les risques liés à la consommation de substances psychoactives par voie injectable sont multiples : infections bactériennes, transmissions de virus par échange de seringues. Dans les observations recueillies par les CEIP-A, 5 cas d'infections, essentiellement cutanées ont été notifiées.

### 5. Conclusion et propositions du CEIP

Il est important de préciser que la pratique du Slam ainsi que l'usage de drogues ne sont pratiqués que par une partie des HSH et que l'analyse réalisée ne prétend en aucun cas rendre compte du comportement sexuel de l'ensemble des hommes homosexuels.

Même si les données présentées dans ce rapport ne permettent pas d'évaluer la prévalence de cette pratique, elles montrent de manière certaine les risques liés à ces usages, risques personnels (infections, complications psychiatriques, addiction), mais aussi les risques de transmission virale (hépatites, VIH) ou bactérienne (Infections Sexuellement Transmissibles, IST).

Par ailleurs, les propriétés addictogènes des substances utilisées semblent sous-estimées. Le délai entre le début des consommations et l'entrée dans la prise en charge addictologique varie de 0 à 60 mois, ce qui est « court » (mais devrait être encore raccourci) par rapport au délai décrit avec d'autres substances comme l'héroïne (10 ans).

De plus, peu de ces usagers entrent dans le soin, ces pratiques étant privées, la connaissance de ces pratiques est souvent liée à l'apparition d'une complication sévère.

La nécessité de prévention, d'éducation sur l'abus et la dépendance aux substances, et de la mise en place de traitement des complications observées devient impérative et urgente. La réduction des risques (RdR) doit créer des interventions spécifiques pour les HSH intégrant à la fois la santé sexuelle (syphilis, condylome...), le risque infectieux (VIH, VHC...) et les risques d'abus et dépendance (repérage précoce, interventions brèves).

#### Propositions du rapporteur

- Une information des usagers sur les risques liés à la pratique du Slam, via les associations d'usagers (AIDES, SNEG), en évitant une information grand public qui risquerait d'attirer l'attention sur ces substances et de stigmatiser une population ;
- La mise en place d'un groupe de travail pluridisciplinaire (addictologue, infectiologue, RdR, psychologues...).

#### Avis du comité technique

**Le comité technique est préoccupé par ce mode de consommation qui pourrait être, pour certains sujets, une des portes d'entrée dans l'abus et la pharmacodépendance à une ou plusieurs substances psychoactives. En effet, il a été évoqué que la notion de plaisir recherché dans un**

premier temps comportait un grand risque d'évoluer vers une consommation avec craving, sans contexte sexuel.

Au vu des différents risques encourus, notamment de transmissions virales ou bactériennes et de développement d'une pharmacodépendance, les associations d'usagers (consultations VIH, etc.) pourraient être destinataires de cette information.

Un message d'information et de réduction des risques de ces pratiques pourrait aussi être effectué auprès des CSAPA et CAARUD.

Le rapport effectué par les CEIP-A de Paris et Montpellier sera transmis par l'Ansm à la Direction Générale de la Santé et la MILDECA (Mission Interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives).

<b>2.5.2.</b>	<b>Risques liés au mode de consommation : Administration par voie orale sous forme de « parachute »</b>
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	
CEIP en charge du dossier	CEIP de Bordeaux

### 1. Introduction

Lors du Comité technique des CEIP du 24 octobre 2013, un cas marquant de rhabdomyolyse après prise de MDMA sous forme de « parachute » a été présenté. La réalisation d'un point sur la pratique du « parachute » a été confié au CEIP de Bordeaux afin d'en connaître les raisons et d'identifier d'éventuels risques spécifiques.

Les données du réseau national des CEIP ont été analysées ainsi que les données bibliographiques, celles des rapports de l'OEDT (observatoire européen des drogues et toxicomanies) et des rapports TREND (tendances récentes et nouvelles drogues) et celles issues des forums d'usagers de drogues.

### 2. Données du réseau d'addictovigilance

Vingt-sept (27) notifications spontanées ont été signalées aux CEIP, entre 2011 et 2014. Elles concernent 10 femmes et 17 hommes, d'âge moyen 25,3 ans (15-47 ans).

Un effet non souhaité a motivé la notification dans 20 cas. Le produit était principalement sous forme de poudre et cristaux (10/15).

Le contexte de la prise était festif (12/16), dans un cadre « thérapeutique » (3/16 pour accélérer l'effet d'un médicament), à domicile (2/16).

Le parachute est mentionné une fois en 2006 dans l'enquête OPPIDUM,

Cette pratique a également été mentionnée dans des rapports d'évaluation du potentiel d'abus de substances et est décrite dans les expériences de terrain.

### 3. Données issues de la littérature

Il ne semble pas s'agir d'une pratique nouvelle d'après les données de la littérature (première publication en 2006), les données issues des forums d'usagers (première mention en 2000) ou les expériences de terrain. Il semble cependant que cette pratique soit beaucoup plus visible depuis 2011,.

Si des raisons pharmacocinétiques sont avancées par certains articles publiés et/ou par les usagers aucune étude de pharmacocinétique n'a, à ce jour, été menée pour confirmer ces hypothèses.

### 4. Conclusion du rapporteur

En dehors d'un cas de décès rapporté dans la littérature, lié à une asphyxie après obstruction des voies aériennes supérieures par le « parachute », la dangerosité de cette pratique semble plus liée à la substance qu'au mode d'administration lui-même. Toutefois, cette pratique favorise l'usage de doses plus élevées avec une augmentation du risque d'effets non recherchés.

#### Avis du Comité technique

**La pratique du « parachute » n'est pas récente. Cette pratique en elle-même ne semble pas plus dangereuse qu'une autre et ne semble pas augmenter la dangerosité d'une substance. On ne peut pas exclure que cet usage puisse encourager la prise de substances. En revanche, la prise possible de doses plus élevées augmente les risques d'effets non recherchés.**

**Une communication sur l'administration de substances sous forme de « parachute » est à envisager.**

**L'Ansm transmettra ainsi le rapport du CEIP de Bordeaux à la Direction Générale de la Santé et à la MILDECA (mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives).**

2.6.	Résultats de l'enquête OPPIDUM 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	
CEIP en charge du dossier	CEIP de Marseille

### 1. Introduction

Le programme d'Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM) a été mis en place en 1990 et est coordonné par le CEIP de Marseille.

Ce dispositif de surveillance et de veille sanitaire permet de recueillir chaque année, grâce aux professionnels de terrain, des informations sur les modalités de consommation de l'ensemble des substances psychoactives prises la semaine précédant l'enquête par les patients présentant un abus, une pharmacodépendance, ou sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés.

Dans l'enquête OPPIDUM 2013, 5245 sujets ont été inclus et ont décrit la consommation de 10727 substances psychoactives (SPA). 168 centres d'enquêtes répartis sur 62 départements et 22 régions ont participé à cette étude. L'enquête 2013 est la 2<sup>ème</sup> enquête en nombre de sujets inclus et en nombre de sujets issus des DOM-outrre-mer en 25 ans d'enquête et la 1<sup>ère</sup> enquête en nombre de centres participants et en nombre de régions et départements couverts.

Les Centres des Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ambulatoire ont inclus 73 % des patients, les unités de consultations, les CAARUD et les Unités de soins en milieu carcéral ont inclus chacun 7 % des patients.

En 2013, 23 nouveaux produits ont été signalés, 14 médicaments dont Tigreat® (frovatriptan), Instanyl® (fentanyl), Guronsan® et 8 nouveaux produits de synthèse (5F-AKB48, cannabinoïde de synthèse SAI (Sans Autre Indication), méthylamphétamine, 2CE, 4-MEC, 3MMC, MDPV, méthoxétamine).

### 2. Caractéristiques démographiques et modalités de consommation

En 2013, l'âge moyen des sujets inclus est de 35,7±9,7 ans et 78 % des sujets inclus sont des hommes. La proportion des sujets ayant une activité professionnelle est de 37 %, 9 % des sujets sont en grande précarité et 82 % des sujets ont un logement stable.

23 % des sujets présentent une dépendance à l'alcool.

17 % sont des usagers de substances par voie nasale, 9 % par voie intraveineuse (IV) et 7 % par voie inhalée (hors cannabis).

Pour la 2<sup>ème</sup> année, parmi les SPA injectées, la part des médicaments (n=333, 51,2 %) est supérieure aux SPA illicites (n=317, 48,8 %). Les principaux médicaments injectés sont la buprénorphine haut dosage (BHD, 52 %), la morphine (36 %), le méthylphénidate (4,5 %) et la méthadone (2,1 %).

Les médicaments (n=209) représentent 20 % des SPA sniffées, les principaux médicaments sont la BHD (77 %), la kétamine (6 %), la morphine (5 %) et la méthadone (4 %).

### 3. Usages des stupéfiants illicites

En 2013, le taux de consommateurs d'héroïne est identique à celui de cocaïne (12 %).

Les consommations d'héroïne et de cocaïne étaient quotidiennes dans respectivement 24 % et 15 % des cas, principalement par voie nasale (69 % et 55 %), puis par voie inhalée (24 % et 34 %) et par voie IV (19 % et 28 %).

### 4. Usages des médicaments de substitution aux opiacés

En 2013, 76% des sujets sont sous protocole de substitution (dont 31 % sous protocole BHD, 66 % sous

méthadone et 2 % sous Suboxone®).

Trente-deux (32) autres protocoles de substitution ont été signalés dont 25 protocoles Skénan® (soit 0,63 % des protocoles).

Parmi les 1303 sujets ayant déclaré consommer de la BHD, 56 % sont traités par Subutex® (93% sous protocole) et 37 % par un générique (99,4% sous protocole). La part des génériques a diminué par rapport à 2012 (43 %). Parmi les consommateurs de BHD dans le cadre d'un protocole, la dose moyenne est de  $9,2 \pm 6,8$  mg/jour, la voie d'administration est orale (90 % des cas), nasale (11 %), inhalée (2 %), IV (13 %). L'obtention est illégale dans 13 % des cas. Une consommation associée de benzodiazépines et apparentés est signalée dans 29 % des cas et d'héroïne dans 7 %.

La comparaison des sujets sous protocole, Subutex® et générique, montre que ceux sous protocole Subutex® consomment une dose plus élevée (10,4 mg/j vs 8 mg/j), utilisent moins fréquemment la voie orale (85 % vs 96 %), et plus souvent les voies nasale (14 % vs 6 %) et IV (20 % vs 4 %). Par ailleurs, le taux d'obtention illégale est plus élevé chez les sujets sous protocole Subutex® (17 % vs 7 %).

En 2013, 101 sujets ont déclaré consommer de la Suboxone® (76 en 2012), dont 2 hors protocole de soins. Parmi les consommateurs de Suboxone® dans le cadre d'un protocole, la dose moyenne est de 9,6 mg/jour, la voie d'administration est orale (99 %), nasale (3 %), IV (3 %). L'obtention est illégale dans 2 % des cas. Une consommation de benzodiazépines et apparentés est associée dans 34 % des cas et d'héroïne dans 6 %.

Concernant la méthadone, 2674 sujets ont déclaré en consommer, dont 61 % sous forme sirop et 36 % sous forme gélule (vs 35 % en 2012) ; 99 % des sujets traités sont sous protocole.

Les patients sous protocole méthadone consomment une dose moyenne de 58,7 mg/jour, par voie orale dans 99,73 % des cas (5 cas par voie IV, 7 par voie nasale et 3 par voie inhalée). L'obtention illégale est en augmentation (6 % vs 5 % en 2012 et 3 % en 2011) et en particulier celle de la forme gélule sous protocole (1 % en 2011, 3 % en 2012, 4 % en 2013). Une consommation de benzodiazépines et apparentés est associée dans 23 % des cas, une consommation d'héroïne dans 16 %.

### **5. Consommation de médicaments et focus sur les benzodiazépines**

Le taux de sujets ayant obtenu un médicament illégalement est de 16 % en 2013 (15 % en 2012).

Les 10 médicaments dont la part d'obtention illégale est la plus importante sont la kétamine (nb total de fiches=18, 100 % d'obtention illégale), la morphine (n=152, 68 %), le méthylphénidate (n=24, 63 %), le clonazépam (n=47, 53 %), le trihexyphénydyle (n=16, 50 %), le flunitrazépam (n=21, 48 %), le tramadol (n=12, 42 %), la codéine (n=34, 35 %), le bromazépam (n=135, 27 %), et le diazépam (n=280, 22 %).

Ces dernières années, le panorama d'usage des benzodiazépines (BZD) et apparentés a changé : diminution de la consommation de flunitrazépam (depuis le début des années 2000) ; diminution de la consommation de clonazépam (depuis 2011) et augmentation de la consommation d'oxazépam et de diazépam.

En 2013, comme en 2012, les deux benzodiazépines les plus signalées sont l'oxazépam (25 %) et le diazépam (20 %).

Les deux benzodiazépines avec les indicateurs de détournements les plus importants en 2013 restent le clonazépam et le flunitrazépam.

Tableau 1: benzodiazépines et apparentés : indicateurs de détournement

	N fiches	dose > 2 AMM	suuff. à l'arrêt	abus/ dépendance	obtent° illégal	prise conc alcool
Oxazépam	373	2%	51%	51%	21%	35%
Diazépam	297	2%	47%	54%	22%	26%
Zopiclone	175	8%	40%	24%	6%	17%
Bromazépam	144	0%	53%	54%	27%	21%
Zolpidem	131	14%	42%	39%	14%	22%
Alprazolam	125	7%	50%	50%	15%	19%
Lormetazépam	61	8%	53%	40%	5%	14%
Clonazépam	48	19%	59%	70%	53%	35%
Prazépam	42	0%	45%	37%	5%	8%
Clorzépatate dipotassique	27	0%	69%	37%	7%	22%
Flunitrazépam	22	42%	68%	86%	48%	45%

ur chaque indicateur :



## 6. Consommation de produits dans des populations spécifiques

Parmi les 168 centres d'enquête, 109 sont des CSAPA en ambulatoire et en hébergement collectif (n sujets = 3891), 20 sont des CAARUD (n=351), 16 des centres du milieu carcéral (n=363, données avant incarcération) et 23 d'autres types de centres (n=640).

La proportion des sujets en grande précarité est de 7 % en CSAPA, 16 % en CAARUD et 22 % en milieu carcéral. La voie IV est utilisée par 6 % des usagers en CSAPA, 54 % en CAARUD et 10 % en milieu carcéral et la voie nasale par 13 % des usagers en CSAPA, 29 % en CAARUD et 31 % en milieu carcéral.

La prévalence d'usage de substances psychoactives diffère entre les structures. Dans les CAARUD, les sujets sont plus consommateurs de BHD qu'en CSAPA (47 % vs 22 %) et moins de méthadone (24 % vs 44 %). La prévalence d'usage d'héroïne est de 17 % en CAARUD et en milieu carcéral et de 10 % en CSAPA. Par ailleurs, 18 % des sujets vus en CAARUD sont consommateurs de morphine, 4 % d'ecstasy et 4 % d'amphétamine.

## 7. Mise en évidence de signaux (dont des disparités régionales)

En 2013, 25 sujets inclus dans OPPIDUM ont consommé du méthylphénidate. Parmi eux, 15 l'ont consommé par voie IV et 15 l'ont obtenu illégalement. Dans 71% des cas il est consommé dans le cadre d'un abus/dépendance. Le nombre de départements concernés par l'usage de méthylphénidate augmente progressivement depuis 2009 (1 département en 2009, 3 en 2010, 7 en 2011, 11 en 2012 et 10 en 2013).

Le nombre de signalements de kétamine (n=20) en augmentation en 2012 (n=34), est revenu au même niveau qu'en 2011 (n=21) et 2010 (n=17). Le nombre d'administration par voie IV est de 4 en 2013, 9 en 2012, 7 en 2011 et 2 en 2010.

Six sujets ont consommé du fentanyl (3 en 2012) dont 4 dans le cadre d'une dépendance. A noter 1 cas où le fentanyl est fumé.

Neuf sujets ont consommé de la prégabaline (comme en 2012) dont 1 dans le cadre d'un abus et 1 dans le cadre d'une dépendance. A noter que dans 1 cas elle est obtenue illégalement.

En 2013, 17 sujets ont consommé du trihexyphénidyle (8 en 2012) dont 11 dans le cadre d'un

abus/dépendance. A noter, 12 sujets proviennent de l'île de la Réunion.

L'enquête OPPIDUM permet de décrire la consommation de plusieurs drogues de synthèse : cannabinoïdes (n=4), cathinones (n=4), phénéthylamines (n=116) et tryptamines (n=27).

### **8. Conclusion du rapporteur**

Les principales tendances observées sont :

- Un changement du panorama d'usage des médicaments de substitution aux opiacés avec :
  - Une diminution de la part des génériques pour la BHD, une diminution de l'injection du générique de la BHD et une proportion toujours plus importante d'injection de Subutex® par rapport au générique,
  - Une stabilisation de la forme gélule pour la méthadone et une augmentation de l'obtention illégale de méthadone,
  - Des premières données sur Suboxone® : quelques cas d'obtention illégale et quelques cas d'administration par voie IV et par sniff,
- Un changement du panorama d'usage des benzodiazépines et apparentés avec une diminution de la consommation du flunitrazépam et du clonazépam (à surveiller avec l'arrêt de commercialisation du flunitrazépam),
- La diffusion de l'usage de méthylphénidate à d'autres départements malgré le faible effectif,
- De plus en plus de description de drogues de synthèse.

### **Avis du Comité technique**

**L'augmentation des injections intraveineuses du Subutex® ainsi que l'augmentation de l'obtention illégale de la méthadone sont inquiétantes.**

**Concernant l'antiparkinsonien trihexyphénidyle (Artane®), le problème semble être localisé. Toutefois, le Comité technique rappelle que la réévaluation du bénéfice/risque de cette substance a été proposée par la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes le 14 février 2012.**



2.7.	Résultats de l'enquête OSIAP 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	
CEIP en charge du dossier	CEIP de Toulouse

## 1. Présentation

L'enquête OSIAP est un système de recueil permettant d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine. Elle permet aussi de classer les médicaments les plus détournés au niveau régional et national par rapport aux chiffres de vente. Il est ainsi possible de comparer les tendances observées au sein de chaque région et d'évaluer l'impact des mesures de prévention mises en place.

Gérée par le CEIP de Toulouse, elle est alimentée par les réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine, animés localement par les CEIP et leurs centres correspondants. Chaque année, la surveillance des ordonnances suspectes se déroule au cours de deux périodes de 4 semaines chacune, en mai et novembre. Hors période d'enquête, les pharmacies d'officine peuvent adresser des ordonnances suspectes dans le cadre de notification de cas d'abus.

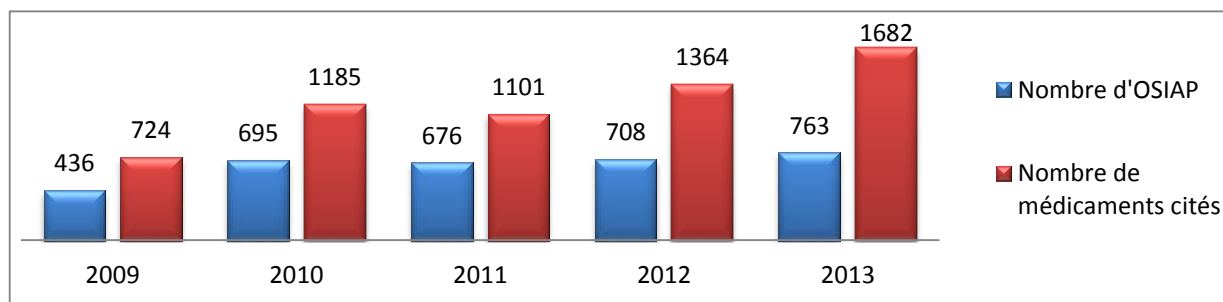
## 2. Résultats OSIAP 2013

Pour l'enquête 2013, 2530 pharmacies ont été sollicitées en mai et 2673 en novembre. Le nombre de pharmacies participants ayant identifié au moins 1 OSIAP s'élève à 146 (24,4 %). Pour rappel, lors de l'enquête 2012, 2323 pharmacies avaient été sollicitées en mai et 3538 en novembre. Le nombre de pharmacies participantes ayant identifié au moins 1 OSIAP s'élevait à 148 (21,3 %).

En 2013, le nombre total d'ordonnances analysables est de 763, dont 540 (70,8 %) recueillies en dehors de la période d'enquête (dite « hors-enquête »).

Evolution des signalements OSIAP sur la période 2009-2013.

Le nombre d'ordonnances suspectes recueillies dans le cadre de l'enquête OSIAP a régulièrement augmenté ces dernières années, malgré un fléchissement en 2011. Le nombre de médicaments cités est aussi en nette augmentation, passant de 724 en 2009 à 1682 en 2013.



### 2.1. Caractéristiques des patients

Dans 26,3 % des cas, le patient est connu de la pharmacie (33,0 % en 2012).

Lorsque le genre est connu, les patients concernés sont des hommes dans 35,6 % des cas et des femmes dans 38,0 % des cas.

L'âge moyen des patients est de 45,0 ans  $\pm$  16,0 ans (2012 : 44,0  $\pm$  16,7) avec une médiane de 41 ans (42 ans en 2012).

### 2.2. Caractéristiques des ordonnances suspectes

Lorsque cela est précisé, les ordonnances suspectes sont :

- des ordonnances simples dans 29,6 % des cas,
- des ordonnances sécurisées dans 12,6 % des cas,

- des ordonnances bizonnes dans 10,1 % des cas,
- des ordonnances hospitalières dans 4,7 % des cas.

Le critère de suspicion le plus fréquent est la falsification d'ordonnances. Cependant, alors qu'il augmentait de manière constante depuis 2008, ce critère diminue en 2013 avec 46,9 % des cas (versus 55,6 % en 2012). Les autres critères de suspicion sont notamment les critères de modifications d'ordonnance (posologie, durée de prescription, nombre de boîtes, etc.), la calligraphie suspecte, les rajouts. On note, en 2013, une augmentation du critère vol d'ordonnances avec 6 % des cas (versus 4,5 % en 2012).

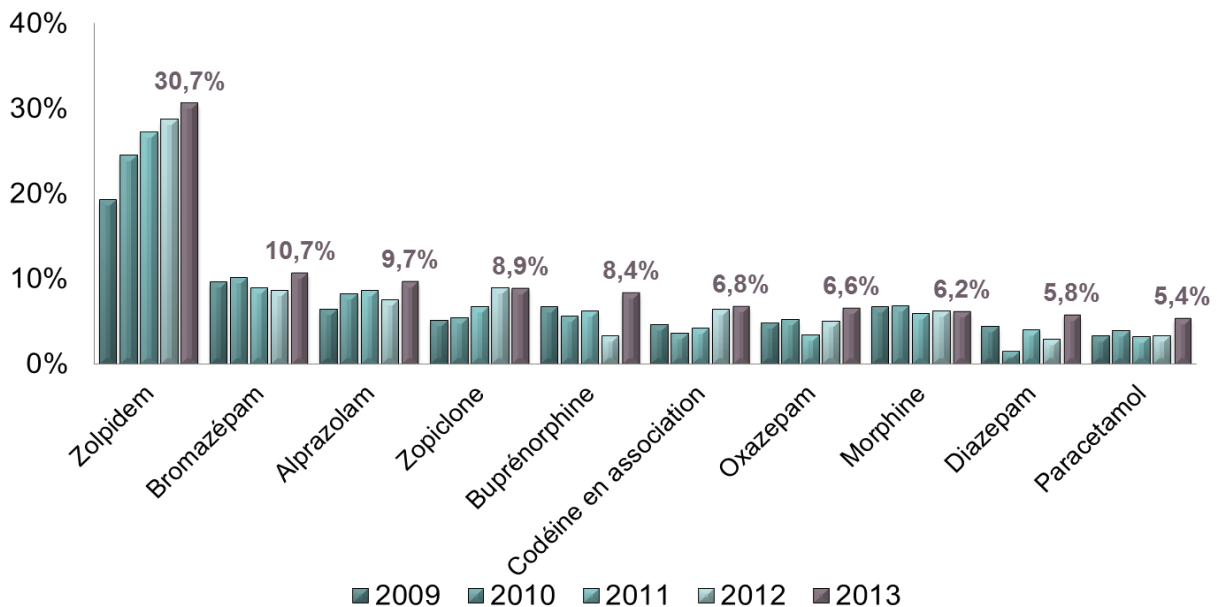
### 2.3. Répartition des médicaments

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

- les médicaments du système nerveux (73,9 % des cas),
- les médicaments des voies digestives et du métabolisme (7,1 % des cas),
- les médicaments du système cardio-vasculaire (4,5 % des cas),
- les médicaments du système respiratoire (4,3 % des cas).

Le zolpidem, le bromazépam, l'alprazolam et la zopiclone sont les médicaments les plus cités (respectivement 30,7 %, 10,7 %, 9,7 % et 8,9 % des citations).

« TOP 10 » des médicaments (2013) et évolution



Concernant les médicaments soumis à tout ou partie à la réglementation des stupéfiants, les substances les plus citées sont la buprénorphine (8,4 %), la morphine (6,2 %) et le clorazépate dipotassique (2,4 %). Le nombre de citations du flunitrazépam diminue avec 2,5 % en 2013 (pour rappel, le flunitrazépam n'est plus commercialisé depuis le 30 septembre 2013) et celui du clonazépam diminue nettement aussi (pour rappel : depuis 2011, prescription sur ordonnance sécurisée et prescription initiale annuelle limitée aux neurologues et aux pédiatres).

### 3. Conclusion du rapporteur

Le CEIP de Toulouse a souhaité faire évoluer sa présentation de l'enquête OSIAP en prenant en compte les ordonnances suspectes reçues hors période d'enquête. On comptabilise, en 2013, 763 ordonnances falsifiées dont 540 (70,8 %) en dehors des périodes d'enquête et 1 682 (65,7 %) citations médicamenteuses dont 1 107 hors-enquête.

Pour l'année 2013, les ordonnances les plus retrouvées sont des ordonnances simples avec 29,6 % (34,8 % en 2012). La part d'ordonnances sécurisées de 15,8 % en 2012 diminue à 12,6 % en 2013.

Le zolpidem, en augmentation en 2013, reste la première substance citée avec 30,7 % des citations. Il est suivi du bromazépam, de l'alprazolam et de la zopiclone.

Il ressort une augmentation des citations de buprénorphine, de diazépam, de lormétazépam et d'escitalopram.

Ces données seront à mettre en perspective avec les données de ventes, qui pour le moment ne sont pas disponibles pour l'année 2013. D'un point de vue pratique, il est proposé d'intégrer un nouveau critère de suspicion prenant en compte certains éléments de contexte qui, même en l'absence d'anomalie notable de l'ordonnance, peuvent évoquer un comportement d'abus ou de dépendance à l'égard d'un médicament.

#### **Avis du Comité technique**

**La part des signalements du zolpidem, substance la plus citée dans l'enquête OSIAP en 2013, est en augmentation depuis plusieurs années. Le comité technique note aussi une augmentation des notifications de buprénorphine, de clorzébate dipotassique, du fentanyl et de l'oxycodone.**

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

**L'enquête OSIAP, réalisée en mai et novembre chaque année, a un effet pédagogique et sensibilisant puisque les pharmaciens notifient des ordonnances suspectes tout au long de l'année. Cependant, un retour de cette enquête (au niveau national et régional) devrait être fait auprès des pharmaciens d'officine ce qui permettrait notamment de les sensibiliser et les encourager à participer davantage à cette enquête.**

**Enfin, le comité technique est favorable à la proposition du rapporteur d'inclure dans le fichier de recueil une nouvelle rubrique concernant des éléments de contexte.**

<b>2.8.</b>	<b>Point sur le potentiel d'abus et de dépendance du baclofène</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	
CEIP en charge du dossier	CEIP de Grenoble

### 1. Introduction

Le baclofène possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 1974 dans la spasticité. En raison de son utilisation hors AMM chez les patients alcoolo-dépendants, un suivi national de pharmacovigilance coordonné par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble a été ouvert en 2011.

Puis une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) chez les patients alcoolo-dépendants a été mis en place le 17 mars 2014 permettant de sécuriser l'emploi des fortes doses de baclofène dans un cadre dérogatoire, de favoriser la déclaration des effets indésirables (le taux de non notification étant estimé à 99,4% en 2012), d'affiner les connaissances sur le bénéfice et le risque et d'élargir ou restreindre les conditions d'utilisation. Actuellement, l'usage hors RTU prédomine avec moins de 2000 patients enregistrés mais ce chiffre augmente régulièrement.

Le point sur le potentiel d'abus et de dépendance du baclofène a été présenté par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Grenoble.

### 2. Pharmacologie et pharmacocinétique

Le baclofène ou chlorophényl-GABA est un agoniste GABA-B pré- et post-synaptique.

Il agit par modulation dopaminergique mésocorticolimbique, entraînant une libération de dopamine à faible dose et une diminution de la libération de dopamine dans le *nucleus accumbens* à forte dose.

Il possède des propriétés anxiolytique et amnésiante.

Les concentrations sériques thérapeutiques varient entre 0,08 et 0,6 mg/l et les signes toxiques apparaissent entre 1,1 et 3,5 mg/l.

La concentration plasmatique maximale est atteinte 30 minutes à 1h30 après absorption.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du baclofène est de 30 %.

En raison de son faible passage de la barrière hématoencéphalique, la voie intrathécale a été développée dans la spasticité.

Le baclofène est métabolisé à 15 % par désamination puis éliminé par voie rénale à 85 %, avec une demi-vie de 3 à 4 heures et un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale.

### 3. Potentiel d'abus et de dépendance

Les propriétés du baclofène en défaveur d'un potentiel d'abus et de dépendance sont une diminution de la dopamine dans le circuit de la récompense, une diminution de l'autostimulation électrique chez l'Animal, une diminution de l'auto-administration d'éthanol, de cocaïne, de méthamphétamine et d'opioïdes d'après les données de la littérature.

Les propriétés du baclofène en faveur d'un potentiel d'abus et de dépendance sont le potentiel avéré d'autres agonistes GABA-B (GHB), sa prescription à des patients aux troubles addictifs, une pharmacodynamie qui reste à préciser avec une augmentation de la sécrétion de GH comme le GHB, une pharmacocinétique complexe et l'observation de troubles du comportement chez des patients traités par baclofène.

#### *Potentiel de dépendance chez l'Animal*

Le potentiel de dépendance a été observé chez l'Animal dans des études d'auto-administration intracrânienne et de préférence de place conditionnée chez le Rat.

Une auto-administration modérée a été observée chez le Babouin avec un nombre d'auto-injection de baclofène inférieur à l'alprazolam, le chlordiazépoxyde, le lorazépam et le triazolam, supérieur à la

buspirone et équivalent au bromazépam.

Chez le Pigeon, une étude publiée en 2013 (Koek) montre une généralisation avec un modulateur du récepteur GABA-B. de plus, l'effet du baclofène est antagonisé par un antagoniste GABA-B.

#### *Potentiel de dépendance chez l'Homme*

De nombreux cas ont montré une tolérance pharmacodynamique aux effets sédatifs du baclofène, avec une installation lente (nécessité d'une titration) et des syndromes de sevrage proche du *delirium tremens* (confusionnel, hallucinatoire et plus rarement troubles convulsifs). L'observation de tels cas est un argument fort en faveur d'une dépendance physique.

Par ailleurs, la description de cas d'effet euphorisant bien que rares (dans la littérature et 10 notifications spontanées) et d'un usage récréatif (dans la littérature) est en faveur d'une dépendance psychique.

#### *Cas notifiés aux CRPV et laboratoires*

Jusqu'au 17 mars 2014, 8 cas d'abus ont été déclarés :

- l'abus survient dans un contexte de virage maniaque ; le patient se met à surconsommer parce qu'il ressent que le produit lui procure une stimulation (4 cas)
- le patient ressent une difficulté à pouvoir s'en passer (1 cas)
- le patient perd le contrôle de ses consommations de 250 mg/jour et augmente les doses jusqu'à 1400 mg/jour sur 9 mois (1 cas)
- recherche d'effet défoncé (1 cas)
- recherche volontaire d'une anxiolyse et d'une sédation ayant entraînée une hospitalisation pour sevrage (1 cas)

Par ailleurs, 1 cas d'euphorie a été rapporté chez un patient spastique.

#### *Cas issus des outils des CEIP*

Aucun cas impliquant le baclofène n'a été rapporté dans les enquêtes OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) et DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances).

Dans l'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible), 3 ordonnances suspectes impliquant le baclofène ont été signalées. Dans 1 cas, il s'agissait d'un traitement à visée antispastique car le baclofène était associé à du dantrolène.

Un médecin de CSAPA (Centres des Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) rapporte des abus en association avec de la bière.

Par ailleurs, la vente du baclofène sur le marché noir à visée de « défoncé » est rapportée à raison de 40 comprimés pour 5 euros.

Ont également été rapportés, un cas de suspicion de soumission chimique et un cas d'un patient borderline traité par 120 à 200 mg/j qui regroupe les prises pour ressentir un état d'excitation, de stimulation intellectuelle et d'euphorie.

#### *Données d'exposition*

Une augmentation des ventes de 80 % est observée entre le 1<sup>er</sup> trimestre 2011 et le dernier trimestre 2013.

Un écart de 20 à 30 % est observé entre les chiffres de vente des laboratoires et la quantité de médicaments proposés au remboursement.

#### *Baclofène et performances*

Une étude publiée chez 36 sujets sains devant effectuer une tâche faisant appel à la mémoire pour gagner de l'argent (Terrier, 2001) a observé une augmentation des performances à la posologie de 20 mg (effet similaire à la L-dopa) alors que cet effet n'a pas été retrouvé à la posologie de 50 mg. Cette étude confirme l'hypothèse d'un état hyperdopaminergique en début de traitement et pose la question du potentiel de jeu pathologique du baclofène. Par ailleurs, cet effet expliquerait les cas de virage maniaque.

#### *Analyse complémentaire de dose dépendance*

Trente trois (33) cas d'euphorie, de désinhibition, de décompensation maniaque et d'abus ont été rapportés aux évaluateurs dont 11 cas survenus à des posologies  $\leq$  60 mg/j, 15 cas survenus à des posologies  $>$  60 mg/j, et 7 cas pour lesquels la posologie était inconnue.

#### **4. Conclusion et propositions du rapporteur**

Le potentiel de dépendance du baclofène semble faible au regard de l'importance de la population traitée pour troubles addictifs. Le potentiel expérimental est proche des benzodiazépines, l'effet dopaminergique serait variable selon la dose. Il y aurait un risque potentiel à posologie faible (lorsque la dose nécessaire à l'inhibition mésocortico-limbique n'est pas encore atteinte).

Le potentiel d'abus semble modéré. Il ne doit pas être confondu avec une prise augmentée en cas d'état maniaque ou hypomaniaque, un usage inapproprié, une prise d'extradose utilisée en cas de situation au haut risque de rechute, et une intoxication médicamenteuse volontaire.

En raison de ses effets pharmacodynamiques, le baclofène peut induire un jeu pathologique.

Les risques sont potentialisés par la grande accessibilité (50 000 à 100 000 utilisateurs détenteurs de stocks importants).

Le rapporteur propose :

- la mise en place d'un suivi national d'addictovigilance
- une modification de l'information dans le résumé des caractéristiques du produit
- de mieux investiguer les cas à l'avenir en recherchant pour chaque cas d'abus :
  - Les signaux initiaux d'euphorie et/ou de désinhibition
  - La dose à laquelle ils sont apparus
  - L'évolution comportementale à moyen terme
    - Régression spontanée avec la poursuite de l'ascension posologique (le plus souvent)
    - Les « vrais abuseurs » de fortes doses avec perte de contrôle (cas beaucoup plus rares) sont probablement des patients pour lequel le seuil d'efficacité du baclofène n'est pas encore atteint ou ne sera peut-être jamais atteint ; il faut alors chercher à savoir si le patient est abstinent pour l'alcool ou pas et envisager l'arrêt progressif du traitement
  - La dose finale abusée

#### **Avis du Comité technique**

**Le Comité technique souhaite qu'un item permettant de rechercher les effets plaisants soit ajouté aux fiches de déclaration d'effets indésirables prévues dans le cadre de la RTU.**

**Le Comité technique souligne le potentiel d'induction du jeu pathologique.**